



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE QUÍMICA
DOCTORADO EN QUÍMICA

Tesis de Doctorado

“EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS”

Q.F. Ismael Olmos

Directores: Prof. Dra. Q.F. Marta Vázquez
Prof. Dr. Gustavo Giachetto

Diciembre 2019.
Montevideo, Uruguay

La defensa oral de la tesis fue realizada el 10 de diciembre de 2019, frente al tribunal conformado por: Dra. Laura Domínguez, Dr. Eduardo Savio, Dr. Gustavo Tamosiunas
Valoración del tribunal:

“Se trata de un trabajo interdisciplinario, sostenido en un período de tiempo muy importante, que genera resultados muy interesantes en el área de la salud mental, que aporta herramientas para plantearse estrategias de intervención en el uso adecuado de los medicamentos y poder optimizar los tratamientos farmacológicos. La presente tesis compatibiliza el abordaje académico en una realidad asistencial desde su inserción laboral con una visión integral, siendo un aporte inédito de alto valor.”

Calificación: 12 - SSS

Agradecimientos

En estas pocas líneas expreso mi agradecimiento a mis directores de tesis, los Profesores Marta Vázquez y Gustavo Giachetto por su orientación académica, su dedicación y gran apoyo.

A mis compañeros de la Unidad de Farmacología del Hospital Vilardebó: Mauricio Mato y Mauricio Toledo, amigos de este camino procurando un uso mejor de los medicamentos.

A todos mis compañeros del CIENFAR, en especial a Pietro, Manuel, Cecilia, Natalia, Marianela, Laura y a los estudiantes que colaboraron en varios de los trabajos.

A con quienes a principios de los años 2000 comenzamos a intercambiar sobre como mejorar el uso de los medicamentos, mis compañeros del CIEM del Centro Hospitalario Pereira Rossell con la dirección de Luciana Nanni, y a los compañeros del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de aquellos tiempos (Carolina, Gustavo, Noelia, Leticia, Alejandro y al resto).

A los compañeros del Hospital Vilardebó con los que realizamos varios de los trabajos acá descriptos: Carina Ricciardi, Patricia Labraga, María Alcira Frontini, Adriana Dominzaín, Gonzalo Giraldez, entre otros.

A las diferentes Direcciones del Hospital Vilardebó (especialmente a Lizardo Valdez, Andrea Acosta, y Alejandra Caputi).

A los usuarios del Hospital Vilardebó que colaboraron en los estudios.

A todos los funcionarios de la Farmacia y de todo el Hospital.

A la Facultad de Química y a la Universidad de la República que permitieron profundizar mis estudios, integrándolos con mi trabajo profesional.

A todos mis amigos que siempre están presentes, tanto de la Facultad como del resto de la vida (imposible nombrarlos a todos).

A Alexandra Elbakyan, la “Robin Hood” de la ciencia, que con su valentía ha permitido democratizar el acceso a la información en investigación.

A mi familia por todo su apoyo; mis padres (Mariana y Héctor), hermanos (Virginia, con su gran cuota de responsabilidad por haber elegido esta carrera, Nando y Ramiro), mis suegros (Beatríz y Ricardo), mis cuñados (Jimena, Lucía, Mariana, Javier y Rafael), mis sobrinos (Florencia, Clara, Ana Paula, Julia, Emi, Fede, Alfonso, Pedro y la pequeña Lara) y a todo el resto de la flia. Un recuerdo especial para Mario, que sin dudas se fue antes de tiempo y lo extrañamos mucho.

A Cecilia, compañera de este camino por su cariño y comprensión y a Felipe, Trinidad, y Rocío pequeños tesoros de este mundo.

Resumen.	1
Capítulo I: Introducción.	3
1.1 Historia de la Psicofarmacología.	3
1.2 Uso Racional de Medicamentos: importancia de la Farmacología Clínica en la Psicofarmacología.	6
1.3 Biodisponibilidad/Bioequivalencia.	11
1.4 Disolución de medicamentos y su implicancia en la bioequivalencia.	15
1.5 Intercambiabilidad en el escenario clínico.	18
1.6 Hospital Vilardebó.	19
1.7 Objetivos.	20
Capítulo II. Estudios de utilización de psicofármacos en el Hospital Vilardebó.	22
2.1 Estudio de Utilización de Benzodiazepinas.	23
2.1.1 Introducción.	23
2.1.2 Objetivo.	24
2.1.3 Metodología.	24
2.1.4 Resultados.	25
2.1.5 Discusión.	28
2.1.6 Conclusión.	29
2.1.7 Estrategias para mejorar el uso de BDZ	30
2.2 Estudio de utilización de antipsicóticos al egreso hospitalario durante el período abril-setiembre 2012 del Hospital Vilardebó.	32
2.2.1 Introducción.	32
2.2.2 Objetivo.	32
2.2.3 Metodología.	32
2.2.4 Resultados.	33
2.2.5 Discusión.	38
2.2.6 Conclusiones	41
2.2.7 Estrategias para disminuir la PFA de más de dos antipsicóticos en el H.V.	41
Capítulo III. Estudios de disolución in vitro de medicamentos del SNC.	43
3.1 Introducción.	43
3.2 Objetivo.	44
3.2.1 Flunitrazepam y Lamotrigina.	44
3.2.1.1 Metodología.	44
3.2.1.2 Resultados y discusión.	45
3.2.2 Clozapina.	49
3.2.2.1 Metodología.	49
3.2.2.2 Resultados y discusión.	50
Capítulo IV. Intercambiabilidad en el escenario clínico.	52
4.1 Intercambio de marcas comerciales de lamotrigina.	52
4.1.1 Introducción.	52

4.1.2	Objetivo.	53
4.1.3	Metodología.	53
4.1.4	Resultados.	55
4.1.5	Discusión.	56
4.1.6	Conclusiones.	59
4.2	Flunitrazepam – simulación pk/pd	59
4.2.1	Introducción	59
4.2.2	Objetivo.	59
4.2.3	Metodología.	59
4.2.4	Resultados y discusión.	61
4.2.5	Conclusiones.	63
4.3	Intercambio de marcas comerciales de ácido valproico.	64
4.3.1	Introducción:	64
4.3.2	Objetivo.	66
4.3.3	Metodología.	66
4.3.4	Resultados.	67
4.3.5	Discusión.	69
4.3.6	Conclusión.	70
4.4	Intercambiabilidad de marcas comerciales de clozapina.	70
	Capítulo V. Plantas medicinales y su posible implicancia en la respuesta terapéutica.	71
5.1	Introducción.	71
5.2	Metodología.	73
5.3	Resultados.	74
5.4	Discusión.	76
5.5	Conclusiones.	81
	Capítulo VI. Clozapina.	82
6.1	Introducción.	82
6.1.1	Historia.	82
6.1.2	Mecanismo de acción.	84
6.1.3	Efectividad.	85
6.1.4	Seguridad.	86
6.1.5	Farmacocinética.	89
6.1.6	Monitorización plasmática.	90
6.1.7	Farmacogenética.	91
6.2	Parte Experimental.	92
6.2.1	Farmacocinética poblacional de CZP y norCZP y evaluación de la intercambiabilidad entre marcas en pacientes con esquizofrenia.	92
6.2.1.1	Objetivo.	92
6.2.1.2	Metodología	92
6.2.1.3	Resultados	96
6.2.1.4	Discusión	101
6.2.1.5	Conclusiones	105
6.2.2	Correlación de las concentraciones plasmáticas de CZP con el síndrome metabólico.	105

6.2.2.1	Objetivo	105
6.2.2.2	Metodología	106
6.2.2.3	Resultados	107
6.2.2.4	Discusión y conclusiones:	108

Capítulo VII. Conclusiones y perspectivas. 110

Anexos 136

Anexo I:	Técnica de disolución de comprimidos de flunitrazepam.	136
Anexo II:	Técnica de disolución de comprimidos de lamotrigina.	140
Anexo III:	Técnica de disolución de comprimidos de clozapina.	145
Anexo IV:	Procedimiento para la dosificación de clozapina en plasma.	149
Anexo V:	Validación del procedimiento para la dosificación de clozapina en plasma.	151
Anexo VI:	Procedimiento para la dosificación de norclozapina.	156
Anexo VII:	Validación del procedimiento para la dosificación de norclozapina en plasma.	158

Resumen.

Esta tesis doctoral fue desarrollada desde la Unidad de Farmacología Clínica (pertenece al Departamento de Farmacia del Hospital Vilardebó) y el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química. En la misma se desarrollaron una serie de estudios de investigación con el objetivo del seguimiento y evaluación de pacientes en tratamiento con psicofármacos donde algunas variables puedan influenciar la respuesta al tratamiento.

Muchas veces no es el medicamento en sí mismo el culpable de no lograr los objetivos de efectividad y seguridad sino cómo es su uso en el escenario clínico. Son varias las fuentes de variación que pueden alterar la respuesta a un determinado medicamento. Ellas pueden ser: la hora de administrar el medicamento, la actividad física, los alimentos, la edad, el sexo, también las de origen farmacológico (comedicaciones, procesos farmacodinámicos del medicamento en cuestión), de origen tecnológico (distintas marcas comerciales del mismo principio activo, cómo se libera el fármaco desde la forma farmacéutica) o la propia patología o estado clínico del paciente.

Se realizaron Estudios de Utilización de Medicamentos para conocer el uso de benzodiazepinas y antipsicóticos y su comparación con parámetros nacionales e internacionales. Los resultados hallados demuestran un uso poco armónico con las recomendaciones nacionales e internacionales. Dada esta problemática, desde la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Vilardebó se realizaron (y realizan) algunas actividades para mejorar el uso de psicofármacos en esta población.

Un aspecto importante de esta tesis fue intentar determinar cómo pueden influir diferentes marcas comerciales de medicamentos en la respuesta al tratamiento. Se realizaron experiencias de comparación de marcas comerciales *in vitro* y experiencias de intercambio de marcas comerciales en pacientes del Hospital. Los resultados demuestran que salvo una marca de flunitrazepam el resto de los medicamentos estudiados (clozapina y lamotrigina) tienen una condición suficiente de calidad biofarmacéutica para estar en el mercado.

Se realizó una encuesta a los pacientes sobre el consumo de plantas medicinales, una práctica que es poco tenida en cuenta a la hora de la prescripción, los resultados demuestran que el consumo de plantas medicinales es elevado, con potenciales interacciones, que se deberían tener en cuenta al momento de la prescripción.

Se profundizó en esta tesis la investigación en el uso de clozapina en pacientes uruguayos con esquizofrenia con el objetivo principal de evaluar, utilizando metodologías de modelado poblacional, la amplitud y la variabilidad de la exposición a la clozapina y su metabolito activo (norclozapina) en los parámetros farmacocinéticos con un enfoque en el tabaquismo, la edad, el sexo, el consumo de cafeína, la comedición y las marcas comerciales disponibles.

Con esta tesis doctoral se pudo integrar el trabajo profesional del Químico Farmacéutico desde la Unidad de Farmacología Clínica con algunas de las líneas desarrolladas en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas con el objetivo de optimizar los tratamientos farmacológicos en los usuarios del Hospital Vilardebó.

Capítulo I: Introducción.

1.1 Historia de la Psicofarmacología.

La historia de la psicofarmacología se podría dividir en tres momentos históricos, hasta 1800 la utilización de productos naturales con escaso conocimiento sobre los mismos; desde entonces hasta la síntesis de clorpromazina en 1958; y con ella el nacimiento de la psicofarmacología moderna.

La primera etapa encuentra el descubrimiento de los primeros productos naturales con efectos a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), principalmente con efectos depresores como somnolencia. Los egipcios conocían el hachís hindú, los babilonios y hebreos la mandrágora y los orientales y griegos el estramonio. La amapola ha sido utilizada por varias civilizaciones desde varios siglos atrás. Sin embargo, recién en el SXIII se reconoce que el opio es el responsable del efecto analgésico y antidepresivo de la amapola (Garrison 1921).

La segunda etapa comienza con el aislamiento de la morfina en 1805 por parte de Friederich Sertúrner (Alemania). Inicialmente su uso estaba destinado a controlar la agitación y agresividad (Schmitz 1985). En 1826, Antonie Balard (Francia) separa el bromo de las cenizas de las algas y lo utiliza para el manejo de la inquietud y la ansiedad. Pocos años después, en 1832 Justus von Liebig (Alemania) sintetizó el hidrato de cloral, utilizado para controlar el insomnio. Durante la década de 1880 se produce también el descubrimiento de la hioscina (escopolamina) con efectos sedativos en el SNC (Ucha Udabe et al. 2004).

A comienzos del siglo XX, la administración subcutánea de una combinación de morfina y escopolamina era el tratamiento más frecuente en los hospitales psiquiátricos. En el año 1903, dos químicos alemanes Josef von Mering y Emil Fischer, utilizaron el ácido dietilbarbitúrico (Veronal®) para dormir perros. Posteriormente, al reemplazar uno de los grupos etilo por un radical fenilo en dicho principio activo, se obtuvo el fenobarbital, el segundo barbitúrico que comenzó a utilizarse en medicina a partir de 1912 (Rouge 2012). Desde entonces, se comenzaron a sintetizar una gran cantidad de barbitúricos que fueron utilizados como sedantes, anticonvulsivantes y anestésicos generales. En 1920, Jacob Klaesi introdujo las curas del sueño con Somninef® en 26 pacientes esquizofrénicos en Suiza, cuyo principio activo era una

combinación de barbitúricos. A pesar que la tasa de mejora comunicada fue 30%, era sólo 10% más que la remisión espontánea, "las curas del sueño" siguieron utilizándose hasta la década de 1960 (Kläsi 1922). Hasta mediados del siglo XX los tratamientos para las enfermedades mentales graves eran escasos y combinaban choques hipoglicémicos con insulina, lobotomía y hospitalizaciones en asilos que podían prolongarse incluso durante toda la vida (Shorter y Marshall 1997).

El litio fue una de las primeras sustancias utilizadas con fines terapéuticos en psiquiatría. Inicialmente las sales de litio fueron utilizadas para el tratamiento de la gota debido a su capacidad de disolver cálculos en los riñones "*in vitro*". Sin embargo, pronto se demostraría que las cantidades necesarias para obtener dicho efecto eran sumamente tóxicas. En 1949, el psiquiatra australiano John Cade observó propiedades sedantes luego de inyectar litio en cobayos. El primer paciente al que Cade administró sales de litio se encontraba internado por una manía crónica desde hacía 5 años; cuatro meses después pudo ser dado de alta. Durante un año, Cade trató 10 pacientes con excitación maníaca y observó mejoría en todos ellos (Cade 1949). El primer ensayo doble ciego de litio controlado con placebo fue llevado a cabo por Schou y colaboradores. Los resultados fueron alentadores, aunque evidenciaron que los síntomas reaparecían al suspender el tratamiento. El tratamiento con sales de litio fue considerado sintomático (Schou et al. 1954). A pesar de la evidencia sobre su eficacia, en Estados Unidos las sales de litio no se incorporaron a la terapéutica hasta la década de 1970.

En 1943 el químico farmacéutico alemán Hofmann que trabajaba para el laboratorio Sandoz, sintetizó la dietilamina del ácido lisérgico (LSD 25 o simplemente LSD), pero no fue hasta cinco años después que se retomaron los estudios de las propiedades de esta sustancia. El 19 de abril de 1949 Hofmann decidió someterse intencionalmente al LSD y experimentó distorsiones de la realidad, mareos, sensación de ansiedad (Lee 1998). La primera investigación en humanos con LSD fue realizada por el Dr. Werner Stoll en una clínica psiquiátrica de la Universidad de Zurich. Dicha investigación consistió en suministrar a dos grupos de personas, esquizofrénicos y no esquizofrénicos, dosis entre 0,02 y 0,13 microgramos de LSD. En ambos grupos se observó un efecto eufórico. Esto llevó a que el laboratorio Sandoz pusiera el LSD a disposición de investigadores y médicos en hospitales, con el nombre de "Delsyd®", como parte de un tratamiento psicoanalítico y psicoterapéutico. A partir de allí, tuvo un uso cada vez mayor como estupefaciente, sobre todo en Estados Unidos. En 1966 Sandoz deja de comercializarlo y en 1968 fue declarado de venta ilegal (Hofmann 1980).

Fármacos efectivos para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos no fueron referenciados hasta la utilización de la clorpromazina en 1952. La misma marca el comienzo de la tercera etapa histórica. La clorpromazina (4560 RP) fue sintetizada por la farmacéutica francesa Rhone-Poulenc en 1950 en un proceso de mejora de las propiedades antihistamínicas de la difenhidramina, pero resultaba más tóxica. Henri-Marie Laborit, cirujano francés, comenzó a utilizarla en el proceso preanestésico en el hospital militar Val-de-Grâce en París. Laborit observó que la clorpromazina producía un estado de "desinterés" en los pacientes, asociado a un efecto hipotérmico y una "hibernación" artificial. Renombró a 4560 RP con el nombre "Largactil" (Larg-action) (Thullier 1999). Laborit pensó que la clorpromazina podría ser utilizada en pacientes psiquiátricos y fue administrada en un paciente maníaco de 24 años que respondió satisfactoriamente, lo que permitió darle el alta 20 días después de iniciado el tratamiento (Lopez-Munoz y Alamo 2009). Pierre Deniker, un psiquiatra francés, del Hospital Sainte-Anne en París tomó conocimiento de las investigaciones de Laborit, y junto al Director del Hospital, Jean Delay, utilizaron el fármaco en 38 pacientes psicóticos sin el uso de otros anestésicos. Las mejoras eran sustanciales tanto en la organización del pensamiento como en comportamiento (Delay et al. 1952; Healy 2009). Las primeras comunicaciones sobre las capacidades estabilizadoras y potenciadoras de la clorpromazina en el campo de la cirugía y posteriormente en psiquiatría fueron publicadas en las revistas médicas francesas La Presse Medicale y Annales Médico-Psychologiques y distribuidas en Francia y en el extranjero (Lopez-Munoz y Alamo 2009).

A los pocos años de la llegada de la clorpromazina, en 1958 Paul Janssen y colegas de la compañía farmacéutica belga Janssen Laboratories, trabajando en un programa de investigación de analgésicos centrales sintetizaron el haloperidol (R1625), un derivado de la butirofenona. Intentaban desarrollar un analgésico más potente que la dextromoramida. En sus ensayos observaron que el haloperidol tenía acciones neurolépticas sin efectos similares a la morfina. En los pacientes inducía un estado cataléptico y sedación similar a la clorpromazina. Se empezaron varios ensayos clínicos en Francia donde se demostró su eficacia en el tratamiento de la psicosis paranoide aguda y crónica, la manía y la esquizofrenia crónica (Lopez-Munoz y Alamo 2009).

Estos descubrimientos impulsaron el desarrollo en años posteriores de moléculas con perfil similar a la clorpromazina tales como trifluoperazina, tioridazina, flufenazina, molindona, y pimozida. Es así que durante esta época prevalecía el concepto de que, para que una sustancia fuera considerada neuroléptico, debía

poseer efectos catalépticos. Estos conceptos, llamados "el dogma neuroléptico", llevaron a considerar que, si un fármaco no causaba efectos extrapiramidales tales como acatisia, rigidez, pasos cortos, entonces no era efectivo como antipsicótico. Se creía en una relación proporcional entre los efectos extrapiramidales y su utilidad terapéutica (Janssen 1970).

El "dogma neuroléptico" estuvo bastante arraigado hasta 1970 en que empezó a ser cuestionado por Stilles y Hippus debido al descubrimiento de la clozapina (Stille y Hippus 1971). El término antipsicótico atípico se introduce en 1980 y diferencia este grupo de los antipsicóticos clásicos por producir menos efectos extrapiramidales y por elevar en menor medida los niveles de prolactina. En 1984 se sintetiza la risperidona, en 1995 se comercializa la olanzapina, y en el año 2000 la quetiapina (Vallejo 2014). De los antipsicóticos utilizados en la actualidad, clozapina ha demostrado los perfiles de efectividad más elevados en comparación con el resto de los antipsicóticos, aunque presenta algunos problemas de seguridad (McEvoy et al. 2006).

El proceso histórico de la psicofarmacología muestra como se ha avanzado en el desarrollo de fármacos que permiten el control de los síntomas de diversas enfermedades mentales. Sin embargo, los psicofármacos disponibles, no han demostrado modificar sustancialmente el curso de la enfermedad ni producir su cura. La psicofarmacología es una herramienta importantísima para el control de los síntomas y mejorar la calidad de vida. Para maximizar el beneficio y minimizar el riesgo de los psicofármacos, resulta fundamental profundizar en el conocimiento de los factores que pueden influir en su efectividad y si es posible realizar recomendaciones para optimizar su uso.

1.2 Uso Racional de Medicamentos: importancia de la Farmacología Clínica en la Psicofarmacología.

La Farmacología Clínica es una disciplina científica del campo biomédico que estudia los efectos de los fármacos en el hombre tratando de establecer la mejor relación beneficio/riesgo en el uso terapéutico (Lorenzo et al. 2008).

El rol de la Farmacología Clínica adquiere especial relevancia en los servicios clínicos hospitalarios. Según la Organización Mundial de la salud (OMS), cada vez son más frecuentes los problemas terapéuticos vinculados con fallas terapéuticas, interacciones y/o polifarmacia, y a la vez aquellos vinculados con la seguridad del paciente, derivados de errores de medicación, intoxicaciones y reacciones adversas

en los pacientes asistidos a nivel hospitalario. Estos problemas demandan la necesidad de disponer de servicios de Farmacología Clínica (Abernethy 2001).

El objetivo final de la Farmacología Clínica es promover el uso racional de los medicamentos. Es decir, como lo define la OMS, utilizar los medicamentos apropiados a las necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un periodo de tiempo adecuado y al mínimo costo posible (OMS 1985). El uso racional de los medicamentos es un indicador de calidad y eficiencia de los servicios de salud. Para desarrollar servicios de Farmacología Clínica es necesario promover el trabajo integral e interdisciplinario. Se debe incorporar a los equipos clínicos la visión de los farmacólogos y químicos farmacéuticos con el objetivo de optimizar el uso de medicamentos.

En nuestro país, existen antecedentes de centros que trabajan en Farmacología Clínica como el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos (CIEM) del Hospital Pediátrico del Centro Pereira Rossell de la red de Servicios de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE). En dicho centro se promueve el trabajo colaborativo entre el Dpto. de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, la Farmacia Hospitalaria y los Servicios clínicos. Como resultado, se ha avanzado en la caracterización de algunos problemas farmacoterapéuticos, se elaboran informes sobre beneficio y riesgo de la incorporación y/o uso de algunos fármacos, se asesora al comité de farmacia y terapéutica y se elaboraron recomendaciones y guías farmacoterapéuticos.

La Farmacología Clínica requiere del desarrollo de la Farmacoepidemiología y la Farmacovigilancia. La Farmacoepidemiología centra la observación en los fármacos, aplicando el método epidemiológico a la población en general o a determinados pacientes (Spitzer 1991). Porta y Hartzema han definido esta disciplina como "*La aplicación de los conocimientos, métodos y razonamiento de la epidemiología al estudio de los efectos –positivos y negativos– y usos de los fármacos en grupos de poblaciones*" (Porta y Hartzema 1987). Los conocimientos de Farmacoepidemiología son necesarios para el análisis crítico de la literatura científica y la toma de decisiones. Los criterios y métodos de la Farmacoepidemiología son útiles para desarrollar actividades en áreas vinculadas con la evaluación de medicamentos, y el diseño de estudios y programas (Altimiras et al. 1992).

Una herramienta importante de la Farmacoepidemiología son los Estudios de Utilización de Medicamento (EUM). Según la OMS, los EUM comprenden el análisis de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y

económicas resultantes (Laporte y Tognoni 1993). El objetivo de los EUM es obtener indicadores para mejorar la prescripción de medicamentos. Entre sus objetivos específicos destacan la descripción cuantitativa de la utilización de los medicamentos; la valoración cualitativa de los datos obtenidos para identificar posibles problemas; y la planificación, aplicación y evaluación de intervenciones para solucionar los problemas identificados (Laporte y Tognoni 1993). En la valoración cualitativa se compara la utilización de medicamentos observada con unos «patrones de referencia» o «estándares» basados en la evidencia científica disponible (ensayos clínicos controlados, revisiones bibliográficas, recomendaciones, guías y consensos basados en evidencias, etc.). Los indicadores son los parámetros que miden las diferencias entre la utilización de medicamentos observada y el «patrón de referencia». Este tipo de valoración trata de identificar problemas que, en caso de ser modificados, pueden mejorar los beneficios terapéuticos obtenidos o bien disminuir los efectos adversos producidos o los costes del tratamiento (Barris 2001).

El proceso de investigación de un medicamento en un principio consta de estudios preclínicos en animales, donde se evalúan aspectos básicos de eficacia y seguridad. Luego continúan 3 fases clínicas precomercialización. La fase I, en voluntarios sanos (20 a 50 sujetos), evalúa aspectos vinculados a la Farmacocinética del principio activo. La fase II consta de un estudio en pequeños grupos de pacientes (100 a 500 sujetos) donde se evalúa el medicamento en pacientes que tienen la patología, y se realiza una aproximación a las dosis óptimas. Para la fase III, se realizan Ensayos Clínicos Controlados, el objetivo es saber si el medicamento realmente modifica la enfermedad, se establecen criterios de superioridad, no inferioridad o equivalencia en comparación con el tratamiento alternativo o placebo. Se realiza una distribución aleatoria de los pacientes para cada tratamiento (medicamento estudiado vs tratamiento alternativo o placebo) evitando sesgos potenciales. Este tipo de estudio es considerado el "patrón oro", es imprescindible en el desarrollo de un medicamento y define su valor terapéutico. En esta fase participan de 2000 a 5000 pacientes. Una vez terminadas estas fases de investigación, el productor presenta la solicitud de registro ante las autoridades sanitarias. En la fase postcomercialización o fase IV, se evalúan nuevas indicaciones, en combinación con otros medicamentos y uno de sus objetivos principales es profundizar en el perfil de seguridad en condiciones habituales de uso. En esta fase es donde juega un rol trascendente la Farmacovigilancia (Laporte y Vallvé 2001).

La Farmacovigilancia es definida por la OMS como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos

de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.(WHO 2002) Es una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales. Las reacciones adversas a medicamentos son estudiadas por la Farmacovigilancia. La OMS describe una reacción adversa al medicamento (RAM) como "una respuesta a un medicamento que es nocivo y no intencional y que ocurre en dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de la enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica". En nuestro país la Farmacovigilancia empezó a desarrollarse a mediados de los años 90 en el Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, más precisamente en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico entre el Departamento de Farmacología y Terapéutica y el Departamento de Toxicología ambos de la Facultad de Medicina, Universidad de la República. Este Centro pertenecía a la Red Internacional de Farmacovigilancia que tiene su sede en Uppsala, Suecia. A partir del año 2006, el Ministerio de Salud Pública (MSP) incorpora la Farmacovigilancia como actividad de salud pública y crea el Comité Nacional Asesor en Farmacovigilancia. Según decreto N° 249/006 el cometido del Comité es desarrollar un conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar la autenticidad y calidad de los datos recogidos de acuerdo a las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (MSP 2006). En 2014 la Ordenanza Ministerial del MSP 798/14 promueve el desarrollo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, con una estructura que conecta nodos de Farmacovigilancia en servicios y centros asistenciales con la Unidad Central del MSP además de las empresas farmacéuticas y los usuarios. Este Sistema favorece la comunicación entre los diferentes actores implicados (incluidos la industria farmacéutica) y el desarrollo de la investigación. Además diferencia las categorías de Farmacovigilancia pasiva (notificaciones espontáneas) y activa (intensiva) (MSP 2014).

La Farmacoepidemiología y la Farmacovigilancia son indispensables en el campo de la Psicofarmacología. Frecuentemente los trastornos psiquiátricos son crónicos, requieren tratamientos farmacológicos prolongados, lo que aumenta la posibilidad de desarrollar RAM. Además su uso está sumamente extendido para todo tipo de edades, incluso edades tempranas donde muchas veces su efectividad no ha sido demostrada (Martin et al. 2010). En las diferentes fases clínicas precomercialización de un medicamento una de las principales fuentes de conocimiento sobre eficacia y seguridad de los psicofármacos proviene de Ensayos Clínicos Controlados fase III, pero estos están asociados a varias limitaciones. Los

Ensayos Clínicos Controlados reclutan pacientes que no son representativos de las personas que utilizarán los medicamentos en la práctica clínica sino que se exponen a los participantes de una manera similar a la ideal. La población expuesta de estos estudios generalmente no tiene comorbilidades, mayormente jóvenes, no presentan polifarmacia tiene una muy alta adherencia y en dosis óptimas. Existen poblaciones subrepresentadas: pacientes con varias patologías, con polifarmacia, ancianos, niños, mujeres embarazadas o lactantes y minorías étnicas. Estos estudios aportan escasa o nula información en relación a efectos adversos raros e inesperados. El perfil de seguridad y efectividad de un medicamento en la práctica real es bastante desconocido, donde a diferencia de los Ensayos Clínicos Controlados los pacientes son mucho más heterogéneos, pueden tener baja adherencia al tratamiento, estar sujetos a dosis incorrectas y presentar posibles interacciones con otros medicamentos, plantas medicinales, alimentos.

Además los psicofármacos frecuentemente están expuesto a un uso fuera de especificaciones para los cuales fue autorizada su comercialización ("use off label"), y como consecuencia a una falta de conocimiento de su efectividad y seguridad en esas condiciones utilizadas (Schatzberg y DeBattista 2015).

Por otra parte, los pacientes con desórdenes psiquiátricos tienen mayores comorbilidades que la población en general (Goldman 2000). Algunas de estas comorbilidades son producto de las reacciones adversas producidas por la medicación psiquiátrica, por ejemplo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, obesidad e hipertensión entre otras (Colley y Lucas 1993). El uso de combinaciones de psicofármacos es común lo que aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Los efectos secundarios de medicamentos psicotrópicos pueden simular síntomas psiquiátricos (ansiedad, insomnio, somnolencia, tendencias suicidas) y puede resultar difícil distinguir entre la RAM y los síntomas de la enfermedad subyacente. Por otra parte, el uso crónico de muchos medicamentos psiquiátricos puede llevar a la dependencia física y su interrupción abrupta puede resultar en síntomas de abstinencia (Rajkumar y Melvin 2014).

Dada estas características descritas de los psicofármacos, con un perfil de seguridad y efectividad poco conocido, se plantea utilizar herramientas de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia con el objetivo de profundizar en el conocimiento de estos aspectos destacados en los tratamientos de los pacientes del Hospital Vilardebó (H.V.).

1.3 Biodisponibilidad/Bioequivalencia.

Fármaco o principio activo es definido como una sustancia química de composición conocida que es capaz de producir efectos o cambios sobre una determinada propiedad fisiológica en el organismo (Tomás de Arias 1999). Un medicamento está compuesto por uno o más fármacos y excipientes (compuestos inactivos biológicamente) los que permiten vehiculizar, dosificar o conservar el o los fármacos. El Decreto 521/984 que reglamenta la Ley 15443 define como medicamento a la sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en el tratamiento, mitigación, prevención, o diagnósticos de una enfermedad, condición física, o psíquica anormal o síntoma de esta en el ser humano (MSP 1984).

La Farmacocinética se define como ciencia que utiliza modelos matemáticos para cuantificar y describir el transcurso de un fármaco a través del organismo de un ser vivo. Por lo tanto, existe un estudio de la evolución temporal de las concentraciones de los fármacos luego de su administración a determinada dosis en el organismo. Como ya es conocido, las siglas LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción), refieren a las etapas que siguen los xenobióticos en el cuerpo humano (Riviere 2011).

La respuesta farmacodinámica, visto como el efecto bioquímico-fisiológico que desarrolla el fármaco en el organismo que luego se traduce en un efecto clínico, está influenciada por el transcurso farmacocinético que tenga el fármaco. El campo de la monitorización terapéutica ha ido en aumento en las últimas cuatro décadas. El monitoreo terapéutico de fármacos (MTF) permite obtener la "dosis correcta" individualmente estableciendo márgenes de concentraciones (rango terapéutico) por los cuales valores inferiores pueden determinar fallas terapéuticas y valores superiores toxicidad (Hiemke et al. 2011). Es importante incorporar el MTF a la práctica clínica como una herramienta auxiliar de la Farmacovigilancia (Sirot et al. 2006). El MTF es muy útil para el estudio de interacciones farmacocinéticas a nivel de la absorción y disposición de fármacos. Las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y las bombas de eflujo han sido reconocidas como las mayores fuentes de variabilidad en la farmacocinética y respuesta al tratamiento (Zanger et al. 2014). Entre 57 enzimas CYP humanas funcionales descritas, 7 son relevantes para aproximadamente el 90% de las reacciones metabólicas de fase I de fármacos psicoactivos: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 (Santiago et al. 2002). La expresión de cada CYP está influenciada por múltiples mecanismos y factores, incluidos los factores genéticos polimorfismos, inducción por xenobióticos, regulación por citoquinas y hormonas y alteraciones durante estados de enfermedad, así como el

sexo, edad y otros factores que pueden influir en la farmacocinética (Zanger y Schwab 2013). Es conocido que algunos psicofármacos como los ISRS (Ej., fluoxetina) pueden inhibir las enzimas del CYP450 lo que podría producir un aumento de las concentraciones de aquellos fármacos que sean metabolizados por este grupo enzimático. Por otro lado, la carbamazepina puede inducir la actividad de este complejo enzimático lo que potencialmente puede generar menores concentraciones de fármacos que usen esta vía de metabolización ya sea porque disminuye la biodisponibilidad y/o aumenta su clearance del fármaco en cuestión. En el caso de las bombas de eflujo, la risperidona un antipsicótico atípico, es sustrato de glicoproteína P lo que incide en su farmacocinética y por tanto en sus efectos (Wang et al. 2004).

Antes de los años 70, en EEUU los medicamentos se comercializaban sin estudios donde se compararan parámetros farmacocinéticos de las diferentes marcas comerciales que contenían el mismo principio activo. Pronto, se comenzaron a notificar problemas de seguridad y eficacia especialmente relacionados con aquellos medicamentos que contenían fármacos con estrecho margen terapéutico (digoxina) (Lindenbaum et al. 1971; Wagner et al. 1973). En 1977 la FDA comenzó a regular los requisitos farmacocinéticos para comercializar una formulación farmacéutica (Lawrence et al. 2013). En este marco regulatorio se introducen los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

La biodisponibilidad se define como la fracción de la dosis administrada de un fármaco que realmente se absorbe en un determinado tiempo (Chiou 2001). Dos medicamentos de acción sistémica presentan igual biodisponibilidad cuando al ser administrados a un mismo individuo por la misma vía logran la absorción del fármaco en igual extensión y velocidad. Es decir, tienen iguales perfiles de concentración de fármaco a lo largo del tiempo en cualquier sitio del organismo. El sistema fármaco-individuo presentará iguales respuestas farmacocinéticas para ambos medicamentos y en consecuencia éstos serán bioequivalentes (Fagiolino et al. 2005). Se infiere una equivalencia terapéutica, a través de estos estudios donde se comparan las concentraciones que rinden dos medicamentos en el organismo (Pietro Fagiolino 2010).

El medicamento "innovador, líder o de marca" es aquel que se ha autorizado y comercializado en base a un dossier completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad. Por tanto ha cumplido con todas las fases de desarrollo del medicamento. Para los estudios comparativos, éste debería ser el producto de referencia (García y Gandía 2001).

Según la Unión Europea se considera medicamento genérico aquel que presenta la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica (EMA 2001). La OMS señala que se dispone de medicamentos de un solo origen y medicamentos multiorigen. Los primeros son los medicamentos originales, que suelen estar protegidos por patente y los medicamentos multiorigen son producidos por más de una compañía (WHO 2006).

El mercado farmacéutico uruguayo está compuesto por medicamentos originales, medicamentos similares o copias y algunos medicamentos genéricos (o también llamados intercambiables). El medicamento original es el desarrollado como agente innovador y por tanto el que ha presentado ante la entidad reguladora un "dossier" completo que incluye no solo datos químicos, físicos, farmacéuticos, farmacológicos y toxicológicos, sino información clínica de eficacia y seguridad derivada de estudios pre-comercialización. Los medicamentos similares o copias son aquellos que se producen luego de haberse vencido la patente del medicamento original o mediante autorización del laboratorio innovador y son comercializados bajo el mismo dossier que el original con estudios de estabilidad propios. No requieren comparación con el medicamento original o innovador. En cambio, los medicamentos genéricos son aquellos que se han sometido a estudios de bioequivalencia con el medicamento original (MSP 2007). La comercialización de un medicamento requiere autorización y registro por parte del Ministerio de Salud (MSP). Todos los medicamentos del mercado son sometidos a controles de calidad fisicoquímicos realizados por la industria farmacéutica y además son auditados a través de muestreos programados por la "Comisión para el Control de Calidad de Medicamentos" dependiente del MSP.(CCCM 2018)

El 12 de enero de 2007 el Poder Ejecutivo aprobó el decreto No. 12/007 con el objetivo de garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos y contribuir a promover la comercialización de productos de calidad biofarmacéutica, eficaces y seguros (MSP 2007). De esta forma, se incorporan a la legislación uruguaya requisitos internacionalmente consensuados para garantizar la bioequivalencia de los medicamentos independientemente de su origen, nacional o importado. El decreto

plantea una lista de medicamentos a estudiar en primera instancia basada en su riesgo sanitario. Hasta la fecha pocas marcas comerciales se han sometido a comparaciones con un producto de referencia. El listado inicial de fármacos fue levemente ampliado recién en el año 2016 quedando sin cumplimentar muchas de las exigencias requeridas por el listado inicia (MSP 2016).

Los estudios para determinar si dos formulaciones son bioequivalentes consisten en la comparación de los perfiles de concentración versus tiempo de un mismo fármaco administrados por la misma vía. En estos estudios se compara el medicamento similar con el innovador en voluntarios sanos. La condición para que el medicamento comparado sea considerado bioequivalente al original es que logre demostrar, con una confianza del 90%, que el cociente T/R (Test/Referencia) de medias poblacionales en parámetros farmacocinéticos (concentración máxima [C_{max}], área bajo la curva concentración vs tiempo [AUC]) se ubique entre 0,8 y 1,25. El Test debe asimismo registrar similar tiempo de máxima concentración [T_{max}] que la Referencia (USP 2004; Fagiolino et al. 2005).

Son varios los estudios que plantean que la aparición de los productos genéricos ha permitido aumentar la accesibilidad de la población al medicamento, estos productos disminuyen los costos asociados a la farmacoterapia, generando un efecto que beneficia especialmente a los sectores sociales de bajos recursos (Herrera et al. 2007). Esta baja en los costos es producto de la competencia en el mercado, ya que al caer la patente del medicamento original permite la aparición de medicamentos genéricos (Giarcovich 2001). La consolidación del mercado de los medicamentos genéricos ha sido una de las políticas más efectivas a la hora de regular el precio de los medicamentos, superando al control de precios por parte del Estado. En Europa el costo de un medicamento con el mismo principio activo disminuye entre un 20% a un 90% (Dunne et al. 2013). En EEUU los medicamentos genéricos representaban el 47% de todas las recetas dispensadas en 1999, 61% en 2006 y 63% en 2007. (Frank 2007) En este mismo país se estima que el desarrollo de genéricos determina un ahorro del 77% en un año (Kozlowski et al. 2011). En Reino Unido se calcula que en 2007 debido a los genéricos el ahorro fue de € 6.000 millones y en España de alrededor de €125 millones (Carrillo Norte 2015). La OMS promueve la comercialización de medicamentos genéricos con el objetivo de contener el gasto farmacéutico y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha publicado una guía para que los países latinoamericanos implementen el uso de medicamentos genéricos (OPS 2010).

1.4 Disolución de medicamentos y su implicancia en la bioequivalencia.

La disolución de un comprimido implica su desintegración en partículas a partir de las cuales el medicamento se libera. Se define disolución como la cantidad de sustancia que entra en solución por unidad de tiempo en condiciones estandarizadas de interfaz líquido/sólido, tipo de disolvente y temperatura. La velocidad a la que se libera el fármaco es sumamente importante (Guo et al. 2000).

El proceso de disolución seguido de la absorción es uno de los determinantes de la biodisponibilidad del fármaco. La disolución de un comprimido depende de: el tamaño de los gránulos del medicamento, la estructura del comprimido y los excipientes utilizados, el pH de los fluidos gastrointestinales, y de la temperatura corporal. Para ser absorbido el fármaco debe estar en solución, por lo tanto si su solubilidad es baja las propiedades farmacocinéticas podrían estar afectadas negativamente (Ju y Liaw 1997). Aunque la disolución no puede utilizarse como predictor de la eficacia terapéutica, puede ser utilizada como una herramienta cualitativa-cuantitativa que puede proporcionar información importante acerca de la disponibilidad biológica de un fármaco (Singla et al. 2009). Se puede demostrar una correlación *In vitro* - *In vivo*, o sea una relación directa entre la biodisponibilidad de un fármaco y su velocidad de disolución *in vitro*. La absorción del fármaco depende de las etapas de desintegración, desagregación, liberación del fármaco, disolución y la permeabilidad a través de las membranas. Teniendo en cuentas estas consideraciones la prueba de disolución *in vitro* es una etapa importante para predecir el rendimiento *in vivo* del fármaco (Oliveira et al. 2009).

La disolución *in vitro* es un elemento muy importante en el desarrollo de los fármacos y en la comparación de la absorción de los mismos. La disolución contribuye a los estudios de formulación, desarrollo y regulación de los medicamentos. Los estudios de disolución son importantes para el control de calidad. Bajo ciertas condiciones pueden ser considerados como sustitutos de la evaluación de bioequivalencia ya que pueden predecir cómo se comportará un medicamento en un estudio de bioequivalencia (Saavedra et al. 2011). Es por ello, que los estudios de disolución se han convertido en el ensayo *in vitro* de elección para poder emitir un juicio sobre el comportamiento que tendrá el medicamento *in vivo* (Al Ameri et al. 2012). Con el tiempo, estos estudios se han expandido más allá de los comprimidos y las cápsulas, para abarcar a los productos de liberación modificada, productos transdérmicos y suspensiones orales.

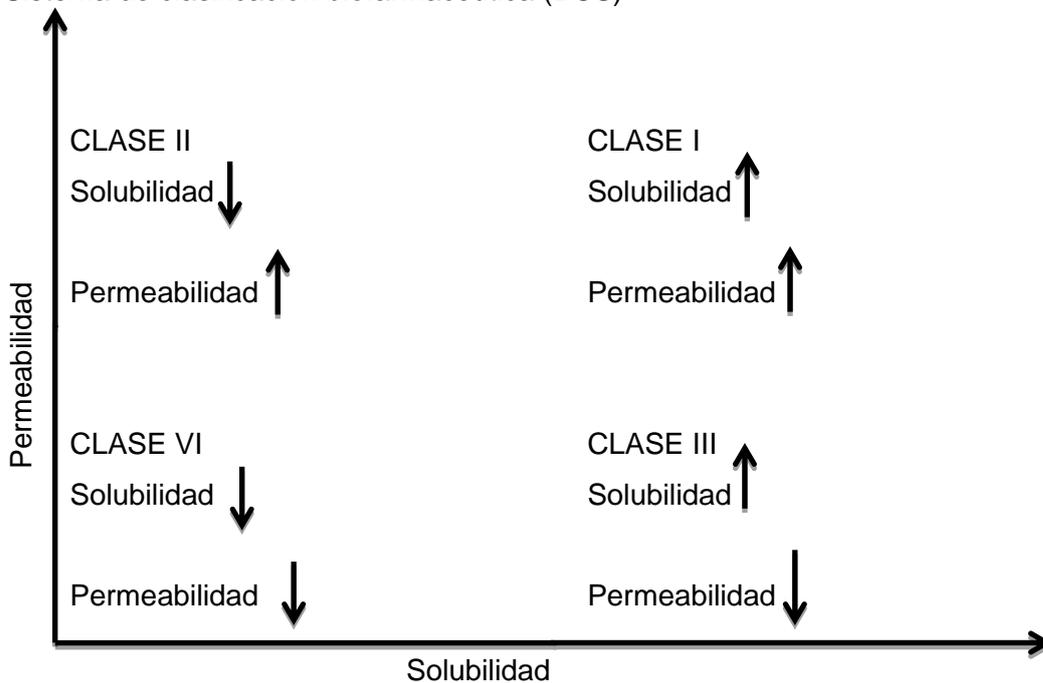
El Decreto N° 12/007 del MSP admite como prueba de la equivalencia biofarmacéutica ("intercambiabilidad") el ensayo de disolución *in vitro* para algunos medicamentos conteniendo determinados fármacos. Otros medicamentos sólo pueden demostrar la bioequivalencia mediante ensayos *in vivo*, y en éstos la disolución *in vitro* no es subrogante. No obstante, los estudios *in vitro* dan una orientación del comportamiento biofarmacéutico de las distintas marcas comerciales comparándolas con el medicamento original (MSP 2007). Este decreto en su artículo 11 define a la bioexención como la autorización de comercialización que se concede a un medicamento mediante la demostración *in vitro* de su equivalencia biofarmacéutica con las referencias establecidas.

Con los estudios de bioexención es posible tener una aproximación para conocer si un medicamento es intercambiable con otro si cumple con determinados requisitos presentes en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) propuesto por Gordon Amidon y col (Amidon et al. 1995). Se realiza un estudio comparativo de los perfiles de disolución entre el test y el medicamento original. Para muchos medicamentos, la velocidad de disolución del principio activo en la luz del tracto gastrointestinal constituye el paso limitante de la absorción. En estos casos, diseñando ensayos de disolución de medicamentos que simulen *in vitro* las condiciones fisiológicas gastrointestinales, es posible estimar la velocidad de absorción que presentará el principio activo *in vivo*. La experiencia *in vitro* implica someter a los medicamentos a 3 medios de disolución a diferente pH, 1.2, 4.5 y 6.8 y realizar las correspondientes comparaciones de perfiles de disolución. Así, es posible estimar la biodisponibilidad relativa (bioequivalencia) que presentarán diferentes marcas comerciales conteniendo el mismo principio activo luego de ser administrados por vía oral. Si bien como herramienta experimental de inferencia estará afectada por la inexactitud inherente a la simplificación del complejo proceso que se da *in vivo*, este estudio presenta varias ventajas en comparación con el estudio *in vivo* como ser: es menos costoso, y evita la exposición a seres humanos. Estos estudios permiten realizar una correlación *In Vivo/In Vitro*, dado que podemos realizar una relación entre el perfil de disolución que obtenemos en el estudio *in vitro* y los parámetros C_{max} y AUC determinados en el estudio *in vivo*. Para que exista una buena correlación *In Vivo/In Vitro* la disolución o liberación del fármaco debe ser el paso limitante que conduce a la absorción del fármaco (Murthy et al. 2007). Actualmente la aplicación del BCS está enfocada a los estudios de bioequivalencia para demostrar intercambio de medicamentos, presentados en forma sólida de liberación inmediata, de administración oral y al aseguramiento de que los cambios realizados durante el escalonamiento o en

las formulaciones o procesos de éstos, una vez aprobados, no tengan incidencia en su comportamiento *in vivo* (Baena 2008). La proyección de la aplicación del BCS se está dando hacia su implantación como herramienta en el desarrollo de nuevos fármacos, en el diseño y desarrollo de medicamentos y en la posibilidad de bioexenciones para los sistemas de liberación controlada.

Puede haber una buena correlación *In Vivo/In Vitro* cuando el paso limitante es la disolución y el principio activo tiene alta permeabilidad. Los compuestos del sistema de clasificación biofarmacéutico clase II poseen una baja solubilidad y una alta permeabilidad, pudiendo ser que en este caso, la absorción esté limitada por la velocidad de disolución. Por lo tanto, para esta clase de principios activos, es probable que se pueda establecer una correlación *in vitro/in vivo*. Para los estudios *in vitro* el Decreto de intercambiabilidad establece que para la clase IV la demostración de intercambiabilidad deberá hacerse *in vivo*, para las clases II y III deberá hacerse *in vitro* pero pueden existir bioexenciones justificadas. Para la clase I la demostración de intercambiabilidad puede realizarse *in vitro* (Álvarez et al. 2015).

Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS)



1.5 Intercambiabilidad en el escenario clínico.

La equivalencia biofarmacéutica presupone que los productos también serán equivalentes terapéuticos (similar farmacodinamia entre los mismos). Sin embargo, este supuesto es más una aspiración que una conclusión derivada del estudio experimental que habitualmente se lleva a cabo en los estudios de bioequivalencia. La intercambiabilidad en el escenario clínico, son estudios que aseguran un nivel de calidad en los productos autorizados para la comercialización y utilización terapéutica, en tanto convalidan la similitud de rendimientos biofarmacéuticos en la especie humana.

La similar biodisponibilidad de un medicamento respecto a una Referencia, podría modificarse cuando se ensayan ambos productos (Test y Referencia) en el ambiente clínico. Diversas circunstancias son las que motivan un cambio de rendimiento relativo en el paciente, respecto al observado en la muestra de voluntarios sanos durante el estudio de bioequivalencia: la característica individual del enfermo; la propia enfermedad, los hábitos alimentarios, la actividad física, la coadministración de otros medicamentos, etc. Por lo tanto, el estudio de este aspecto cubriría un deber científico que es preciso investigar durante la fase IV de la vida del medicamento Test.

A diferencia de lo que se exige en un estudio de bioequivalencia con fines de autorizar la comercialización de un medicamento Test, en esta investigación de seguimiento farmacoterapéutico la variabilidad no requiere ser enmarcada en determinado intervalo de aceptabilidad. En esta fase IV del medicamento Test se evalúa cómo impacta la variabilidad interindividual e intraindividual (intersistema Referencia-pacientes o Test-pacientes, y homónimos intrasistemas) en la biodisponibilidad relativa Test/Referencia. La importancia de esta etapa de la investigación es entender la bioequivalencia o bioinequivalencia en el marco natural de la variable respuesta que origina el escenario clínico. Este tipo de estudios no está extendido en nuestro país, aunque la autoridad sanitaria solicitó como estudios de Farmacovigilancia el seguimiento terapéutico de algunas marcas comerciales.

El Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos (CEBIOBE) inaugurado en el año 2009, surge como un esfuerzo conjunto entre la Universidad de la República (Facultad de Química y Facultad de Medicina, UdelaR) y ASSE (MSP 2009). El CEBIOBE reúne el personal técnico calificado y la infraestructura necesaria para el desarrollo de los estudios de intercambiabilidad potenciando la investigación nacional vinculada al medicamento y a la vigilancia post comercialización.

En 1991 con la firma del convenio entre la Facultad de Química (FQ) y la Facultad de Medicina (FM) se crea la Unidad de Monitoreo de Medicamentos (UMM) del Hospital de Clínicas en la órbita de la Cátedra de Farmacología y Biofarmacia (FQ) y del Departamento de Laboratorio Clínico (FM). A partir de la implementación de este servicio parte de la entonces Cátedra de Farmacología y Biofarmacia se traslada al Hospital de Clínicas y se comienza a impartir clases teóricas y prácticas a estudiantes de Farmacia en el Hospital Universitario. La UMM constituyó el primer paso en la aproximación del estudiante de Farmacia al equipo de salud y la misma ha acreditado hasta el momento las expectativas asistenciales, de enseñanza e investigación depositadas oportunamente. De ello se destaca por la potencialidad de los logros obtenidos, la formación de recursos humanos y la creación de conocimiento. Los recursos humanos formados han sido el soporte en mano de obra que permitió el crecimiento sostenido de esta Unidad Académico-Asistencial. Los nuevos conocimientos generados han sido mejoradores de la calidad asistencial de los servicios brindados. Los vínculos creados permitieron al estudiante y a los docentes de FQ integrarse al ámbito hospitalario generando las condiciones que permiten avanzar hacia una nueva experiencia de aprendizaje de farmacología, que forma estudiantes de grado familiarizados con el cuerpo médico, estudiantes de medicina, otros miembros del equipo de salud y con el paciente. En la actualidad la UMM está en la órbita del Departamento de Ciencias Farmacéuticas (CIENFAR) de la Facultad de Química, integrando más específicamente el Área de Biofarmacia y Terapéutica.

1.6 Hospital Vilardebó.

El Hospital Vilardebó. (H.V.) fue inaugurado en 1880 y es el único centro hospitalario psiquiátrico de agudos de nuestro país, dependiente ASSE e integrado a la red asistencial como centro de referencia nacional para el tercer nivel de atención en salud mental. Presta asistencia sanitaria a los usuarios de ASSE mayores de 15 años, en policlínica, emergencia, hospitalización y rehabilitación psicosocial. La Policlínica brinda asistencia a 2500 pacientes ambulatorios, con servicios de psiquiatría, medicina general, diabetología, fisiatría, odontología, y psicología. La puerta de emergencia tiene un promedio mensual de 1800 consultas. Cuenta con más de 330 camas para internación de pacientes en estado agudo o bajo proceso judicial que ameriten atención psiquiátrica. Además es un Hospital con presencia de servicios universitarios, como la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina, la presencia de

las Facultades de Psicología, las Escuelas de Enfermería y la Facultad de Química (a través de los practicantados de final de carrera de Químico Farmacéutico).

El H.V. cuenta con un Departamento de Farmacia que realiza la dispensación de los medicamentos para los pacientes internados así como para los pacientes ambulatorios de la Policlínica del Hospital. La dispensación a los pacientes internados se realiza a través del Sistema de Dosis Unitaria para todas las camas que componen el Hospital, en un trabajo coordinado con el Cuerpo Médico y el Departamento de Enfermería. La dispensación ambulatoria de medicamentos comprende mensualmente 2.500 pacientes, concentrando la misma el 75% del gasto del Departamento. En la misma se incluyen las diferentes especialidades existentes en la Policlínica como ser Psiquiatría, Neurología, Medicina General, Policlínica de Riesgo Cardio-metabólico, Odontología y Fisiatría. Se cuenta con un amplio Vademécum en Psiquiatría donde se encuentran contempladas más del 90% de las especialidades existentes en el Capítulo VIII – Sistema Nervioso Central del Formulario Terapéutico de Medicamentos.

A fines del año 2012 los QQFF de la Farmacia junto al Dr. en Psiquiatría Mauricio Toledo y con la aprobación de la Dirección instalaron una Unidad de Farmacología Clínica, que tienen como uno de sus objetivos principales brindar información respecto a la utilización de los medicamentos y fomentar su uso racional en el H.V.. Esta Unidad funciona en el ámbito del Departamento de Farmacia del H.V. planteando el trabajo interdisciplinario como motor de todas las propuestas desarrolladas. El objetivo de la Unidad de Farmacología Clínica es fomentar el uso racional del medicamento a través de tres ejes directrices: docencia, investigación y evaluación de los medicamentos.

1.7 Objetivos.

Este trabajo de tesis reúne muchas de las inquietudes que me planteo como Químico Farmacéutico desde el Departamento de Farmacia de un Hospital psiquiátrico, canalizando gran parte a través del trabajo interdisciplinario en la Unidad de Farmacología Clínica (junto al Q.F. Mauricio Mato y el Dr. Mauricio Toledo y demás técnicos del H.V.) y el trabajo interinstitucional con la Universidad de la República, con la Prof. Dra. Marta Vázquez y el resto del equipo del CIENFAR. Estas inquietudes tienen su primer surgimiento desde mi pasantía de final de carrera en el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos en el CHPR que realicé con la tutoría de los Dres. Q.F. Luciana Nanni y el Prof. Gustavo Giachetto. En el CIEM comencé a

conocer la importancia del uso racional de los medicamentos con el objetivo de mejorar la calidad en la asistencia a los usuarios.

Objetivo general:

El objetivo general de esta tesis es desde mi rol de Químico Farmacéutico integrado al trabajo interdisciplinario del Hospital Vilardebó y en interacción con la Facultad de Química y otras instituciones, contribuir a caracterizar el uso de psicofármacos en usuarios del Hospital Vilardebó, y profundizar algunas variables que puedan estar influenciando en la respuesta a los tratamientos.

Objetivos específicos:

- Estudiar el perfil de uso benzodiazepinas y antipsicóticos en usuarios ambulatorios e internados del H.V.
- Analizar algunos aspectos que pueden influir en la respuesta a los tratamientos con psicofármacos como la intercambiabilidad de marcas comerciales e interacciones farmacológicas.
- Contribuir al desarrollo de técnicas que permitan fortalecer la monitorización plasmática como estrategia para el seguimiento de la respuesta terapéutica.

Metodología: Para cumplir con los objetivos planteados se desarrollaron diferentes metodologías a través del trabajo interdisciplinario en el H.V. y diferentes ensayos realizados en la UMM y el CEBIOBE:

- Estudios de utilización de benzodiazepinas y antipsicóticos.
- Estudios de comparación in vitro de diferentes marcas comerciales de flunitrazepam, clozapina y lamotrigina.
- Estudios de comparación in vivo de marcas comerciales de lamotrigina, clozapina y ácido valproico. Desarrollo y validación de una técnica de determinación plasmática de clozapina y de norclozapina.
- Análisis de posibles interacciones farmacológicas incluidas plantas medicinales.

Capítulo II. Estudios de utilización de psicofármacos en el Hospital Vilardebó.

Como se mencionó en el capítulo I los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) son un componente importante para promover el uso racional de los medicamentos.

Siguiendo a Arnau JM y col. (Arnau y Vallano 2000) los EUM se pueden clasificar en estudios de:

- Consumo
- Prescripción-indicación
- Indicación prescripción
- Pauta terapéutica
- Factores que condicionan los hábitos de utilización
- Consecuencias prácticas de la utilización
- Estudios de intervención

Los EUM adquieren especial relevancia en Psicofarmacología. Se trata de un grupo de fármacos con eficacia especialmente sintomática, frecuente uso "off label", estrecho rango terapéutico, que presentan múltiples interacciones y generalmente se utilizan de forma crónica (Ritsner 2013). La Unidad de Farmacología Clínica del H.V. desarrollada en el año 2013, está conformado por un equipo integrado por QQFF y médicos y tiene como objetivo general promover el Uso Racional de Medicamento. Los grupos farmacológicos estudiados fueron las benzodiazepinas (BDZ) y los antipsicóticos (ATPs) por ser de los grupos que en 2008 presentaron más problemas en el Hospital Vilardebó según un estudio publicado en la Revista de Psiquiatría del Uruguay (Aramendi et al. 2011).

Se realizó un EUM de consumo de BDZ en el sector ambulatorio del H.V. publicado en la Revista de la Sociedad de Psiquiatría del Uruguay.

Para el caso de los ATPs se presentan un EUM de consumo en relación con el diagnóstico al egreso hospitalario del H.V.

2.1 Estudio de Utilización de Benzodiacepinas.

"Estudio de consumo de benzodiacepinas en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó." (Mato et al. 2012)

2.1.1 Introducción.

Las BDZ son uno de los grupos de fármacos más prescritos en la práctica médica general (Randall et al. 1960) Actualmente se estima que un 10 % de la población general de países desarrollados las consumen (Allgulander 1986). Estos son fármacos muy utilizados en psiquiatría, sobre todo por su efecto ansiolítico e hipnótico. Si bien son fármacos con un buen perfil de seguridad, tienen efectos adversos principalmente en su uso a largo plazo. El tratamiento prolongado con BDZ se ha relacionado con alteraciones cognitivas (Barker et al. 2004) y con un aumento en el riesgo de caídas y fractura de cadera (Wang et al. 2001). Un estudio de casos y controles realizado en nuestro país, en el Hospital de Clínicas (Universidad de la República) concluye que habitualmente se consumen por un período no aconsejable (un tiempo mayor a ocho semanas) y que están asociadas a un aumento del riesgo asociado de fractura de cadera (Danza et al. 2015). Incluso a dosis bajas es frecuente la aparición de estas complicaciones cuando son utilizadas en adultos mayores. Además, generan tolerancia y dependencia en su uso a largo plazo (O'Brien 2005). En el Reino Unido, el Committee on Safety of Medicines (Comité de Seguridad de los Medicamentos) recomienda utilizar las BDZ solamente para el alivio sintomático y a corto plazo (2-4 semanas) de la ansiedad o del insomnio, cuando estos son graves, incapacitantes o someten al paciente a una tensión inaceptable. Considera que no es apropiado tratar con BDZ la ansiedad leve (MSC 2006). En Francia, donde el consumo de BDZ es uno de los más altos de Europa, la Haute Autorité de Santé (Alta Autoridad de Salud) lanzó una campaña institucional entre 2007 y 2010 con el objetivo de reducir el consumo crónico de psicofármacos, en especial de BDZ, entre los pacientes mayores de 65 años y ofreció formación a los profesionales sobre cómo actuar para retirarlas (Ensemble 2007). En un estudio en una policlínica de atención primaria de nuestro país se encontró que los psicofármacos más consumidos fueron las BDZ, de las cuales el diazepam fue la que se prescribió con más frecuencia. Dichas prescripciones fueron realizadas por el médico de medicina general (García et al. 2002).

2.1.2 Objetivo.

Conocer el consumo de BDZ por parte de pacientes ambulatorios de la Policlínica del H.V.

Realizar una comparación de los patrones de consumo con parámetros internacionales.

2.1.3 Metodología.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes ambulatorios del H.V. a los que se les dispensó al menos una BDZ entre el 1 de agosto 2009 y el 31 de julio 2010.

Los datos fueron obtenidos a través del sistema informático del Departamento de Farmacia, Programa WinFarma Versión 8.0, en base a las recetas de BDZ dispensadas.

Se consideró como tratamiento crónico aquellos pacientes que retiraron el mismo medicamento más de 5 veces en el período en estudio y no presentaron interrupciones mayores a 3 meses. Las variables que se registraron fueron: edad, sexo y BDZ dispensada.

Se utilizó como medida de consumo la dosis diaria prescrita (DDP): dosis media prescrita de un fármaco determinado en su principal indicación en miligramos. (Vallana Ferraz; Laporte y Tognoni 1993).

Para el cálculo se aplicó la siguiente fórmula:

$$DDP = \frac{\text{mg de fármaco prescrito en el período}}{\text{Período (días) x pacientes}}$$

Los datos obtenidos de DDP fueron comparados con la dosis diaria definida (DDD). La OMS establece la DDD de manera arbitraria, según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y la experiencia acumulada, pero no se corresponde necesariamente con la dosis utilizada por los pacientes. Comúnmente la DDD se expresa en forma de peso de sustancia activa, se refiere a la dosis de mantenimiento y suele corresponder a la dosis de tratamiento (no la utilizada en prevención). Los valores de DDD propuestos por la OMS para cada BDZ son: alprazolam vía oral 1 mg, bromazepam vía oral 10 mg, clonazepam vía oral 8 mg, diazepam vía oral 10 mg, flunitrazepam vía oral 1 mg y lorazepam vía oral: 2,5 mg (Methodology 2010).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. En todos los casos se mantuvo el anonimato y se resguardó la confidencialidad de los datos.

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias (absolutas y relativas) y las cuantitativas con medidas de resumen y tendencia central. En la comparación de frecuencias se aplicó el test de chi cuadrado (con corrección de Yates cuando correspondiera), se consideró significativo una $p < 0,05$.

2.1.4 Resultados.

En el período de estudio fueron asistidos en el ambulatorio del H.V. 3.605 pacientes, al 87,4% (3.150 pacientes) se les dispensó al menos una BDZ. Se encontraban en tratamiento crónico 1.666 pacientes (52,8%), edad media 49,3 años (16-89), 42,6% (710) de sexo masculino y 57,4% (956) femenino. La distribución por grupo etario de estos pacientes fue: menos de 20 años 16 (0,5%), 20 a 44 años 1084 (34,4%), 45 a 64 años 1481 (47,0%), 65 a 74 años 387 (12,3%), y mayores de 74 años 176 (5,6%). En 6 pacientes (0,2 %) no se pudo conocer la edad de los pacientes.

Al 59,7% (936) se le dispensó de forma crónica una BDZ, al 37,4% (587) 2 BDZ, al 2,7% (42) 3 BDZ y al 0,2% (3) se le dispensaron 4 BDZ.

En la tabla 1 se muestran las BDZ dispensadas en orden decreciente de frecuencia, las BDZ más dispensadas fueron flunitrazepam y clonazepam. Las BDZ en monoterapia o combinación más frecuentes fueron flunitrazepam y clonazepam (17,1%), clonazepam en monoterapia de BDZ (16,7%), flunitrazepam en monoterapia de BDZ (13,1%). (Figura 2)

En los mayores de 65 años las dos BDZ más utilizadas fueron flunitrazepam (48,7%) y lorazepam (33,4%) y en los menores de 65 años flunitrazepam (55,7%) y clonazepam (41,5%). El clonazepam tiene un mayor uso en las personas menores de 65 años y su uso es mucho menor en los mayores de 65 años. (Tabla 3)

En la tabla 4 se muestran las DDP calculadas y las DDD definida por la OMS para cada BDZ. Se observa que todas las DDP se encuentran por encima del valor de DDD excepto para el clonazepam.

Tabla 1: Distribución de la dispensación de BDZ en tratamiento crónico, sector ambulatorio del H.V. (N=1666).

BDZ	n.	%
Flunitrazepam	909	54,6
Clonazepam	612	36,7
Diazepam	353	21,2
Lorazepam	232	13,9
Alprazolam	204	12,2
Bromazepam	133	8,0

Figura 1: Distribución de la dispensación de BDZ por sexo, en tratamiento crónico, sector ambulatorio del H.V. (N=1666)

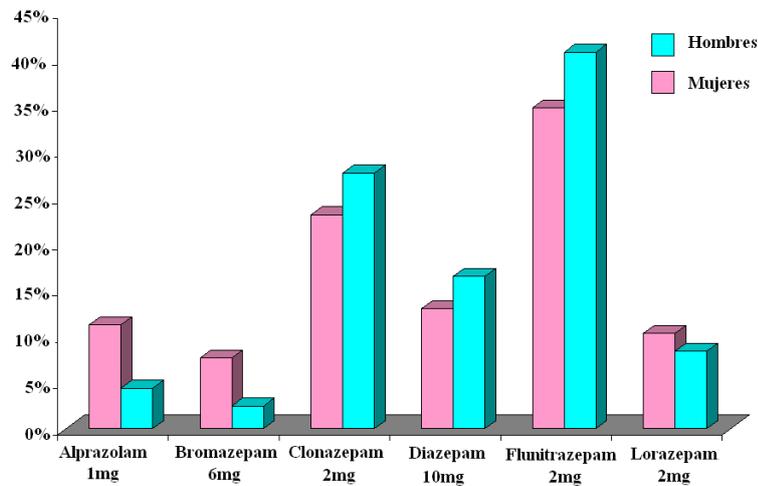
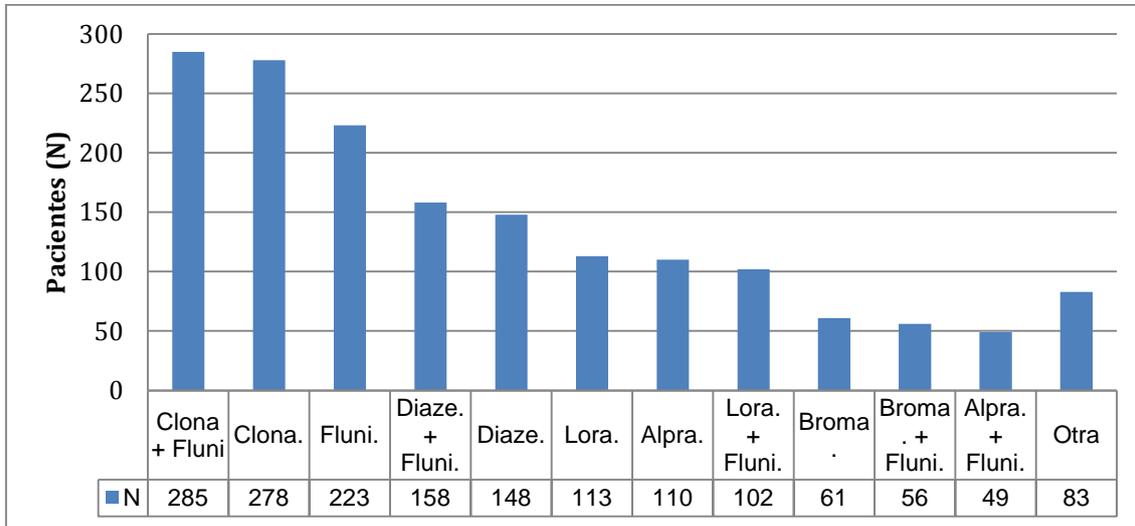


Figura 2: Distribución de la combinación de BDZ dispensada de pacientes en tratamiento crónico, sector ambulatorio del H.V. (N=1666)



*Clona=Clonazepam
 *Fluni=Flunitrazepam
 *Broma=Bromazepam
 *Alpra=Alprazolam
 *Diaze=Diazepam
 *Lora=Lorazepam

Tabla 3: Distribución de la dispensación de BDZ para mayores y menores de 65 años, en tratamiento crónico, sector ambulatorio del H.V. (N=1666)

Medicamento	≥65 años	<65 años	Chi cuadrado*	p
Alprazolam	46 (15,2)	157 (11,5)	3,2	NS
Bromazepam	32 (10,6)	101 (7,4)	0,4	NS
Clonazepam	45 (14,9)	566 (41,5)	75,3	<0,0001
Diazepam	52 (17,7)	301 (22,1)	3,5	NS
Flunitrazepam	147 (48,7)	760 (55,7)	4,9	NS
Lorazepam	101 (33,4)	130 (9,5)	118,4	<0,0001

*Tabla de 2 x 2 para cada valor

Tabla 4: DDP y DDD para cada BDZ dispensada, en tratamiento crónico, sector ambulatorio del H.V. (N=1666)

Medicamento	DDP	DDD
Flunitrazepam 2mg	2,6	1,0
Clonazepam 2mg	4,1	8,0
Diazepam 10mg	21,9	10,0
Alprazolam 1mg	2,2	1,0
Lorazepam 2mg	4,3	2,5
Bromazepam 6mg	13,2	10

2.1.5 Discusión.

Este representa el primer estudio que se aproxima a la cuantificación del consumo de BDZ en el Hospital Vilardebó, mediante datos de dispensación. Se destaca que la dispensación fue elevada. No se dispone de datos de consumo de BDZ en otros centros asistenciales de similar nivel de complejidad. A nivel internacional los reportes son escasos en pacientes similares. Un estudio realizado en un hospital psiquiátrico de Islas Canarias reportó un consumo similar al observado en este trabajo (84,4%) (De las Cuevas y Sanz 2004). El valor hallado permite establecer una línea de base para futuros análisis.

Un resultado relevante es que, a más de la mitad de los pacientes asistidos en el sector ambulatorio se les dispensó BDZ de forma crónica. Algunos de los problemas relacionados al consumo crónico de BDZ son la dependencia y tolerancia, con el riesgo de síndromes de discontinuación tras su interrupción brusca. Este dato contrasta con las recomendaciones nacionales sobre la prescripción de BDZ (Facultad de Medicina 2016).

En este estudio el uso combinado de dos o más BDZ fue frecuente. Este es otro resultado que debe alertar ya que, si bien las diferentes BDZ varían su perfil terapéutico en función de su vida media de eliminación, la combinación aumenta el riesgo de efectos secundarios (O'Brien 2005). Se destaca que el 3% de los pacientes retiró de la Farmacia más de 3 BDZ, no existiendo evidencias científicas que justifiquen esta combinación (Kingsbury et al. 2001). Se considera necesario comunicar este hallazgo a los clínicos para implementar estrategias de deshabitación para este grupo de pacientes.

La BDZ más dispensada fue el flunitrazepam sola o en combinación si bien no se analizaron el motivo de la prescripción es probable que este amplio se base en su

perfil como hipnótico. Futuros estudios son necesarios para caracterizar la prescripción de flunitrazepam y analizar estrategias para disminuir su prescripción.

A lo igual que lo observado en la bibliografía internacional, en este estudio la dispensación y por lo tanto el consumo de BDZ fue más frecuente en mujeres (De las Cuevas et al. 1999).

En mayores de 65 años se utilizan mayormente flunitrazepam y lorazepam. El uso de lorazepam se explica debido a su mejor perfil farmacocinético para esta población dado que no presenta metabolitos activos, que puedan representar un mayor efecto sedativo.

Excepto para clonazepam el valor de las DDP fue superior a las DDD recomendadas por las OMS. Este hallazgo refleja un elevado consumo en esta población. Una explicación podría ser el fenómeno de tolerancia asociado al tratamiento crónico, con la consecuente necesidad de aumentar la dosis para mantener el efecto terapéutico a lo largo del tiempo y minimizar el síndrome abstinencia. Por otra parte, es posible que esta población de pacientes polimedicados presente interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que puedan interferir en la relación dosis-respuesta de las BDZ. Por último, la heterogeneidad y complejidad de la población asistida en este centro podrían contribuir a establecer estrategias terapéuticas poco convencionales.

En el caso del clonazepam el valor de DDD propuesto por la OMS (8 mg) se estableció en función de su uso como antiepiléptico en terapia combinada (Methodology 2010). Por lo que la comparación en este caso tiene menor ya que en esta población la indicación no es como antiepiléptico. Es necesario adoptar nuevos valores de DDD para otras indicaciones que tiene el clonazepam.

2.1.6 Conclusión.

En los pacientes ambulatorios asistidos en el H.V. se observó una elevada dispensación y consumo de BDZ en forma crónica tanto en mono como en politerapia. El consumo observado se aparta de las recomendaciones internacionales y el patrón de consumo no se ajusta a las recomendaciones nacionales vigentes. Es necesario desarrollar estrategias interdisciplinarias para abordar este problema.

2.1.7 Estrategias para mejorar el uso de BDZ

A partir de la investigación realizada y con el fin de contribuir a mejorar el uso y consumo de BDZ en nuestra población, la Unidad de Farmacología Clínica del H.V. participó de varias líneas de trabajo. Por un lado, diseñó y llevó a cabo, junto al Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina, el trabajo "Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública". En el mismo, a partir de las dispensaciones de BDZ de las farmacias de los prestadores públicos y privados del SNIS, estimó la DDD para cada BDZ en el 2014. Este estudio permitió evidenciar que Uruguay presenta un consumo elevado de BDZ, que representa un problema de salud pública. (Speranza et al. 2015) A partir de ese trabajo, la Facultad de Medicina desarrolló "Recomendaciones para el uso de BDZ en Uruguay". Esta iniciativa fue reconocida por el Consejo de Facultad de Medicina del 10 de agosto de 2016. (Facultad de Medicina 2016)

Estas recomendaciones incluyen:

1. *Desarrollo de programas de educación continua profesionales en relación al uso de psicofármacos en general y BDZ en particular como problema de salud pública.*
2. *Programa de difusión a la sociedad, para informar de la importancia del uso responsable y adecuado de medicamentos, incluyendo aspectos específicos en relación a psicofármacos, comenzando con uso de este grupo de medicamentos.*
3. *Regular la existencia de policlínicas de repetición de medicamentos, sobre todo las vinculadas a las de repetición de psicofármacos como las BZD.*
4. *Discutir las recomendaciones en relación a tratamientos prolongados con psicofármacos.*
5. *Discutir sobre la necesidad de restringir las prescripciones de BZD (y psicofármacos en general), como se ha hecho con otros medicamentos como el metilfenidato.*
6. *Limitar el tiempo de las prescripciones a no más de 12 semanas en aquellas instituciones de salud que ya cuenten con un sistema de contralor de la prescripción.*
7. *Confeccionar material informativo dirigido a pacientes, destacando los problemas vinculados a la elevada exposición domiciliaria y la baja percepción de riesgo.*
8. *Monitorizar la venta sin receta de BZD.*
9. *Proponer la necesidad de incluir a todas las especialidades farmacéuticas que contenga BZD, aún a dosis bajas (habitualmente presentes en combinaciones a dosis fijas con principios activos de esfera gastrointestinal), en categoría de venta bajo receta de psicofármacos.*
10. *Prohibir las muestras médicas de productos que contengan BZD.*
11. *Incluir advertencias en los prospectos sobre los riesgos en el manejo de vehículos con el uso de BZD y las interacciones con el alcohol y la marihuana.*
12. *Incluir la detección de BZD de los*

conductores en los accidentes de tránsito así como campañas de concientización sobre los problemas de coordinación motora y cognitivos que se producen durante su uso.

En el año 2016 la Unidad de Farmacología participó en el desarrollo del curso de Educación Médica Continua, "Uso racional psicofármacos en el proceso asistencial integrado de ansiedad y depresión". Junto a la Clínica Psiquiátrica (Facultad de Medicina – Universidad de la República), el Departamento de Farmacología y Terapéutica (FM-UR), ambos de la Facultad de Medicina – Universidad de la República, la Dirección de Salud Mental (ASSE) y la Red de Atención Primaria (ASSE). Esta actividad fue dirigida hacia Médicos de Familia, Médicos de Medicina General, especialistas que trabajaban en el Primer Nivel de Atención, Psiquiatras y Químicos Farmacéuticos de la RAP y del H.V. El objetivo principal fue dotar de herramientas a los profesionales para mejorar la atención integral de las personas con ansiedad o depresión en los servicios del Primer Nivel de ASSE. Es así que se dieron a conocer pautas actuales y su nivel de evidencia para el uso racional de BDZ en el tratamiento de la ansiedad.

En el año 2018, la Unidad de Farmacología Clínica desarrolló a una jornada sobre el Uso racional de psicofármacos en el marco de la nueva Ley de Salud Mental. Participaron del evento, representantes de la ASSE, el Ministerio de Salud (MSP), la Universidad de la República (UdelaR) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En dicho evento también se planteó el uso irracional de BDZ como un problema de salud al que se debe prestar especial atención. En 2019, el MSP convocó a un grupo de trabajo interdisciplinario e interinstitucional (Universidad de la República, ASSE, MSP): "Grupo de Trabajo de Prescripción y Uso Racional de Sico fármacos" en el marco del cumplimiento de los objetivos sanitarios 2020. En dicho grupo participa la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Vilardebó y las BDZ tendrán un papel importante a ser desarrollado.

2.2 Estudio de utilización de antipsicóticos al egreso hospitalario durante el período abril-setiembre 2012 del Hospital Vilardebó.

"Prescripción de antipsicóticos al egreso hospitalario durante el período abril-setiembre de 2012 en el Hospital Vilardebó de Montevideo, Uruguay" (Toledo et al. 2015) Trabajo de investigación ganador del premio anual de la Sociedad de Psiquiatría del año 2013.

2.2.1 Introducción.

Los antipsicóticos (ATPs) han demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas en los trastornos severos y persistentes. Son un grupo heterogéneo con diferentes perfiles farmacológicos principalmente en lo referente a los aspectos vinculados a su seguridad. Esto confiere diferentes relaciones entre el beneficio y el riesgo en su uso. La polifarmacia antipsicótica (PFA), es una práctica clínica frecuente. La prevalencia de PFA es variable y oscila entre un 10 y 73 % dependiendo de la región y población estudiada (Arilla et al. 2010). Las guías clínicas con mayor consenso establecen limitaciones a la PFA y es escasa la evidencia en cuanto a su eficacia y seguridad (Gallego et al. 2012a). Desde la perspectiva del uso de medicamentos, la PFA puede ser entendida como un problema relacionado con medicamentos (PRM). De acuerdo con la definición del Tercer Consenso de Granada, se considera PRM a los elementos del proceso que suponen para el usuario de medicamentos un mayor riesgo de tener reacciones adversas a medicamentos (de Consenso 2007).

2.2.2 Objetivo.

Determinar el perfil de prescripción de antipsicóticos al egreso hospitalario entre abril-setiembre de 2012 en el H.V.

2.2.3 Metodología.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo sobre la base de la prescripción de antipsicóticos al egreso del H.V. durante los meses de abril a setiembre de 2012. Los datos se recolectaron del sistema informático del Departamento de Farmacia (programa WinFarma versión 8.1.2) sobre las recetas dispensadas.

Para caracterizar el perfil de prescripción de ATPs se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, tipo de antipsicótico dispensado, polifarmacia con antipsicóticos y diagnóstico. Para definir el diagnóstico se consideró el registrado en la Historia Clínica por los especialistas al momento del ingreso como principal diagnóstico. Para la codificación de los diagnósticos se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Los diagnósticos registrados fueron: trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas. (F1x); esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes (F2x); del humor (F3x); trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos (F4x); trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto (F6x); retraso mental (F7x) (Martín-Vegue et al. 2002).

Se definió polifarmacia antipsicótica (PFA) aquellos que egresaron con más de un antipsicótico. Se realizó una clasificación de los ATPs en típicos y atípicos. Se analizó la prescripción de los siguientes ATPs típicos: levomepromazina comprimidos, haloperidol comprimidos, clorpromazina comprimidos, haloperidol depósito y pipotiazina depósito. Para atípicos se incluyeron: quetiapina, risperidona, clozapina, olanzapina, aripiprazol y tiapride.

Para la obtención de los datos se tomó una muestra aleatoria de 229 pacientes considerando que el total de egresos en el período de estudio fue 563, con una proporción de dispensación de ATPs esperada de 95%, un error alfa de 5% y un intervalo de confianza del 95%.

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias (absolutas y/o relativas) y las cuantitativas con medidas de resumen y tendencia central. En la comparación de frecuencias se aplicó el test de chi cuadrado (con corrección de Yates cuando correspondiera), se consideró significativo una $p < 0,05$.

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de ética, y se aseguró la confidencialidad de los datos de los pacientes.

2.2.4 Resultados.

Se prescribieron ATPs a 219 (95,6%) de los 229 pacientes incluidos en el estudio, la media de la edad fue 39,8 años (Rango: 19-80), 45,5% (97) de sexo femenino. Para los pacientes con ATPs los diagnósticos más frecuentes fueron: F2x (111, 50,7%), F3x (49, 22,4%) y F1x (31, 14,2%). (Figura 1)

De los pacientes con prescripción de ATPs, el 54,3% (119) egresó con monoterapia antipsicótica (MTA), y 45,7% (100) con PFA. Para PFA con 2 ATPs 28,3% (62) y PFA>2 el 17,4% (38).

No se observan diferencias significativas en la prescripción de ATPs en MTA o PFA según edad y sexo. (Tabla 1)

La frecuencia de pacientes que egresó con cada ATP fue: quetiapina 39,7% (87), Haloperidol 33,3% (73, que corresponde a vía oral 38 y depósito 35), pipotiazina 26,0% (57), risperidona 25,1% (55), olanzapina 24,2% (53), levomepromazina 13,2% (29), clozapina 6,3% (14), clorpromazina 5,0% (11), tiapride 2,3% (5) y aripiprazol 1,8% (4). Todos los ATPs se presentan con mayor frecuencia en PFA salvo olanzapina y clozapina que se usan tanto en MTA como PFA, la frecuencia para tiapride y aripiprazol es muy pequeña. Ninguno de los ATPs se destaca en el uso como MTA. (Tabla 2)

La tabla 3 muestra los ATPs más frecuentes y su uso en los diagnósticos F2x y F3x, la quetiapina fue asociada a un mayor uso en F3x.

Para los pacientes en PFA>2 los fármacos más frecuentes fueron: quetiapina, pipotiazina, y haloperidol (figura 2).

La tabla 4 describe la frecuencia de los diferentes tipos de ATPs (típico y atípicos) y su presentación en la terapia antipsicótica (MTA y PFA). Egresaron con ATPs atípicos 173 pacientes y con ATPs típicos 100.

Las combinaciones de ATPs con más frecuencia para los pacientes en PFA fue: quetiapina + levomepromazina (28 pacientes), quetiapina + haloperidol (21 pacientes), quetiapina + risperidona (13 pacientes), levomepromazina + haloperidol (12 pacientes) y quetiapina + levomepromazina (11 pacientes).

No existe diferencia entre los diferentes diagnósticos y la frecuencia de MTA y PFA. (Tabla 5)

Figura 1. Frecuencia por diagnóstico al egreso hospitalario para los pacientes con ATPs (N=219)

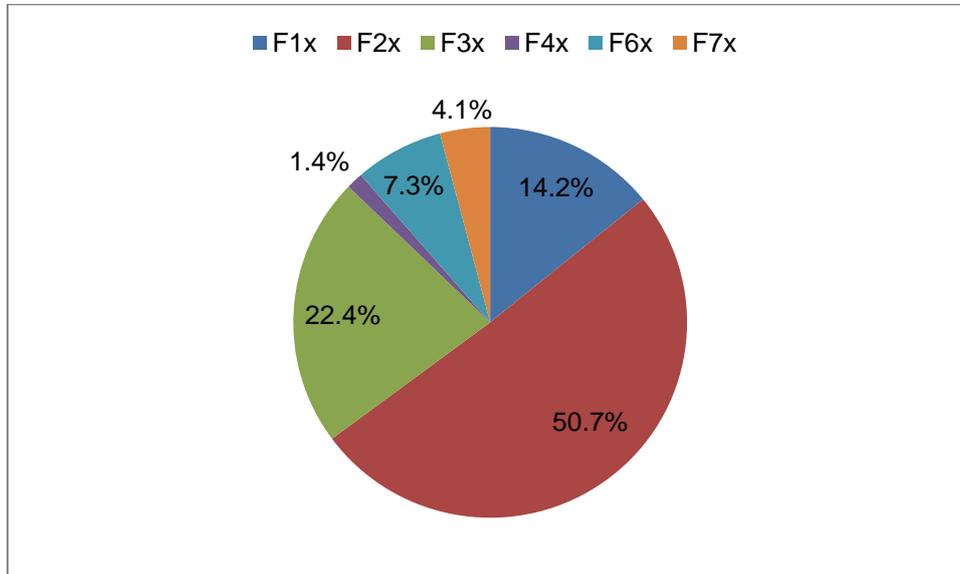


Tabla 1. Distribución por sexo y por tratamiento antipsicótico de los pacientes con ATPs al egreso hospitalario (N=219).

	Pacientes en MTA n (%)	Pacientes en PFA n (%)	P
Sexo			NS
Femenino	65 (54,6)	52 (52,0)	
Masculino	54 (45,4)	48 (48,0)	
Edad			NS
15 a 19	5 (4,2)	1 (1,0)	
20 a 44	63 (57,1)	60 (60,0)	
45 a 64	34 (28,6)	36 (36,0)	
65 a 74	10 (8,4)	3 (3,0)	
>74	2 (1,7)	0 (0,0)	

MTA N=119

PFA N=100

Tabla 2. Comparación de las frecuencias de los ATPs más prescritos para MTA y PFA.

Medicamento	Pacientes en MTA n (%)	Pacientes en PFA n (%)	Chi cuadrado**	P
Quetiapina	31 (26,1)	56 (56,0)	20,36	P<0,001
Pipotiazina	4 (3,4)	40 (40,0)	43,18	P<0,001
Olanzapina	29 (24,4)	32 (32,0)	1,57	NS
Risperidona	23 (19,3)	32 (32,0)	4,64	P<0,05
Haloperidol*	19 (16,0)	39 (39,0)	14,81	P<0,001
Levomepromazina	2 (1,7)	24 (24,0)	23,78	P<0,001
Clozapina	8 (6,7)	6 (6,0)	0,05	NS

*Haloperidol v/o y depot.

**Tabla de 2 x 2 para cada valor, con corrección de Yates cuando corresponde.

MTA N=119

PFA N=100

Figura 2: Cantidad de pacientes con PFA>2 para cada ATP al egreso hospitalario.

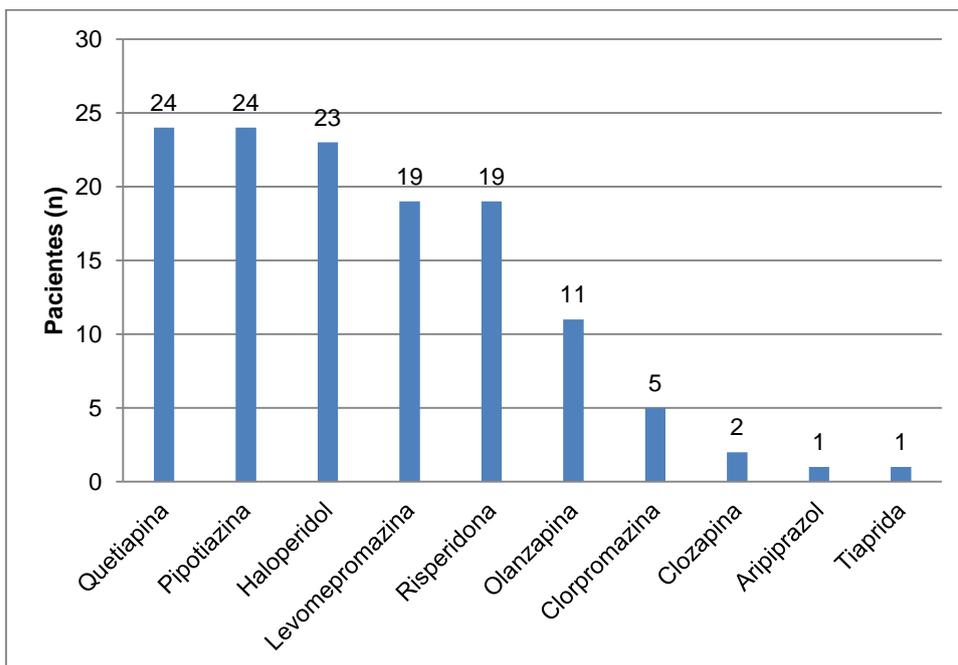


Tabla 3. Comparación de los ATPs más dispensados para los diagnósticos F2x y F3x de los pacientes al egreso hospitalario.

	Pacientes F2x n (%)	Pacientes F3x n (%)	Chi cuadrado**	P
Quetiapina	28 (25,2)	26 (53,1)	11,78	0,0006
Haloperidol*	44 (39,6)	13 (26,5)	2,55	NS
Olanzapina	29 (26,1)	14 (28,6)	0,1	NS
Risperidona	33 (29,7)	9 (18,4)	2,27	NS
Pipotiazina	26 (23,4)	13 (26,5)	0,18	NS

*Haloperidol v/o y depot.

**Tabla de 2 x 2

MTA N=119

PFA N=100

Tabla 4. Frecuencia de los tratamientos al egreso hospitalario según el tipo de ATPs (típicos y atípicos) y la terapia antipsicótica (MTA y PFA)

Tipo de Tratamiento	Frecuencia n (%)
MTA Atípico	91 (41,2)
PFA Atípicos + Típicos	50 (22,8)
PFA Atípicos	32 (14,6)
MTA Típico	28 (12,8)
PFA Típicos	18 (8,2)

N=219

Tabla 5. Frecuencia del tipo de tratamiento (MTA y PFA) por diagnóstico.

	Pacientes en MTA n (%)	Pacientes en PFA n (%)	Chi cuadrado*	P
Total	119	100		
F1x	15 (12,6)	16 (16,0)	0,52	NS
F2x	56 (47,1)	55 (55,0)	1,37	NS
F3x	28 (23,5)	21 (21,0)	0,20	NS
F4x	3 (2,5)	0 (0)	1,03	NS
F6x	7 (5,9)	9 (9,0)	0,78	NS
F7x	4 (3,4)	5 (5,0)	0,37	NS

*Tabla de 2 x 2 para cada valor, con corrección de Yates cuando corresponde.

2.2.5 Discusión.

Este representa uno de los primeros estudios de utilización de ATPs al egreso hospitalario de un Hospital Psiquiátrico en Uruguay. En esta población prácticamente la totalidad de los pacientes recibieron tratamiento con ATPs. Este hallazgo es esperable dada la complejidad y tipo de pacientes asistidos en este centro. Al analizar los diagnósticos al egreso se observó que la mayoría de los pacientes en tratamientos con estos fármacos correspondían a esquizofrenia y trastorno del humor, en este estudio no se analizaron comorbilidades. Un resultado relevante es que, prácticamente la mitad de los pacientes recibían al egreso PFA, por lo que esta representa una práctica habitual en este Centro asistencial. En una revisión realizada por Gallego y colaboradores, donde se compararon los tratamientos con ATPs en diferentes regiones del mundo (Asia, Norteamérica, Europa y Oceanía), se encontró que la PFA con ATPs es un práctica frecuente y desde hace varias décadas. La PFA como práctica clínica tiene riesgo elevado de efectos adversos, interacciones farmacológicas (farmacocinéticas y farmacodinámicas), a lo que se suma problemas con la adhesión y cumplimiento del tratamiento, posibles errores de medicación y aumento de los costos (Gallego et al. 2012b). En la literatura internacional se ha asociado la PFA principalmente con hombres jóvenes y adolescentes. Esta relación no se observa en este estudio debido a que en números absolutos fueron pocos los pacientes en la franja etaria entre 15 y 19 años. En estos pacientes del H.V. la PFA no se asocia a ningún diagnóstico en particular; sin embargo, se ha encontrado que generalmente la PFA es más prevalente en esquizofrenia de inicio temprano y con largos períodos de duración (Gallego et al. 2012a).

No se encontraron diferencias entre el tipo de terapia antipsicótica y el sexo. Otros trabajos internacionales tampoco reportaron diferencias de tratamiento diferenciados por sexo (Arnold et al. 2004).

Según Stahl la PFA podría estar justificada en pacientes de carácter judicial, en los que el nivel de agresividad y violencia aparentemente es mayor (Stahl 2013). Internacionalmente se ha asociado el uso de PFA con pacientes con hospitalizaciones involuntarias y de larga duración, así como su uso en pacientes más violentos (Gallego et al. 2012a). En el Hospital Vilardebó las hospitalizaciones judiciales representan el 50% con estadías prolongadas. Por lo tanto, el porcentaje elevado de este tipo de pacientes podría incidir en el elevado uso de PFA. Sin embargo, esta variable no fue determinada en el estudio. Otras variables potencialmente relacionadas con PFA son la gravedad y el tiempo de evolución de la enfermedad mental, y las comorbilidades,

variables que tampoco fueron relevadas en este estudio. No se encontró una mayor incidencia de PFA por diagnóstico.

A nivel mundial la PFA varía sustancialmente por regiones y prescriptores. Mundt et al. encontraron prescripciones muy disímiles entre cuatro ciudades alemanas y Kazajistán (Mundt et al. 2012). Se ha referenciado mayor número de prescripciones en hospitales no universitarios y con menos participación en la investigación (Gallego et al. 2012a). No se disponen de datos nacionales procedentes de otros centros que asisten este tipo de pacientes para hacer comparaciones.

En la literatura se encuentran dos metaanálisis que con datos que presentan superioridad de PFA en comparación con la monoterapia, respecto a la eficacia antipsicótica (Bernardo Arroyo et al. 2012; Gallego et al. 2012a). Una investigación húngara llevada a cabo por Katona y col. estudiaron la efectividad antipsicótica de la MTA versus PFA en la clínica diaria (Katona et al. 2014). Se encontraron diferencias significativas entre los grupos MTA-PFA en las hospitalizaciones psiquiátricas (MTA = 28 % - PFA = 19 %) y otra causa de hospitalización (MTA = 19 % - PFA = 12%). Los datos del estudio indican que la MTA sería superior a la PFA en el tratamiento sostenido a largo plazo, mientras que la PFA tendría ventajas en cuanto a las hospitalizaciones psiquiátricas. Esto podría sugerir diferentes estrategias con el uso de MTA y PFA en los diferentes estados evolutivos del proceso psicótico (agudeza-cronicidad). La misma revisión sistemática llevada a cabo por Correll y Gallego destaca que la mayoría de las combinaciones antipsicóticas aumenta los efectos adversos asociados con el uso de la PFA. Sin embargo, algunas combinaciones de PFA podrían producir una disminución de algunos efectos adversos y/o potenciación del efecto terapéutico antipsicótico. Por ejemplo, aripiprazol + clozapina se asocia con disminución de peso y dislipemia, y aripiprazol + risperidona o haloperidol, con menor de hiperprolactinemia y disfunción sexual (Gallego et al. 2012a). Sin embargo, las combinaciones prescriptas en los pacientes asistidos en el H.V. difieren de las que potencialmente tienen efectos favorables. Es importante señalar que en la bibliografía revisada, aún cuando se plantea el uso de combinaciones de ATPs, nunca se recomienda el uso de más de 2 ATPs. A pesar de ello en este estudio se observó que el 17% de los pacientes recibieron más de 2 ATPs. Es importante profundizar con los especialistas sobre los motivos y fundamentos de las combinaciones de PFA utilizadas.

Es de destacar que el menor uso de PFA reportado en Oceanía se asocia con un mayor uso de la clozapina (Gallego et al. 2012a). En este estudio clozapina no se destacó por su uso en MTA y además llama la atención su baja utilización, a pesar que

en pautas internacionales la recomiendan fuertemente incluso en MTA como forma de disminuir la PFA. Esto coincide con lo observado en otros trabajos a nivel mundial. Se calcula que solo se indica clozapina a uno de cada diez pacientes potenciales de recibir ese tratamiento (Cetin 2014). Se debe recordar que la clozapina es el antipsicótico atípico "gold standard" y tiene su uso principalmente en la esquizofrenia resistente. Si bien en este estudio no se indagó sobre las posibles causas de la baja utilización de clozapina, es posible que los profesionales al momento de su prescripción tomen precauciones por el riesgo de efectos adversos y la necesidad de monitoreo hematológico, lo que en nuestro medio es exigido para la prescripción de este fármaco.

Los ATPs más prescritos tanto a nivel general como en pacientes con PFA con más de 2 ATPs fueron quetiapina, haloperidol (oral y depósito) y pipotiazina (depósito), a nivel internacional el uso de estos ATPs se ha asociado consistentemente con el uso de PFA (Gallego et al. 2012a). Una explicación plausible de la elevada utilización de la medicación de depósito podría ser la falta de contención social de muchos usuarios de este centro, que conlleva la necesidad de asegurar el cumplimiento terapéutico de los pacientes luego de su egreso hospitalario. El hecho de utilizar ATPs típicos de depósito se debe a la falta de opciones económicamente más accesibles de ATPs de depósito de segunda generación.

Desde la inclusión de la quetiapina en el mercado el aumento de su uso se ha observado en todo el mundo. En una revisión realizada en 2011 en Estados Unidos por el IMS Health, la quetiapina lidera las prescripciones de ATPs desde el 2005 hasta ese año (Leonhauser 2012). La quetiapina representó el 32% del mercado de prescripciones de ese año de ATPs de Estados Unidos. En los pacientes que egresan del H.V. el porcentaje de pacientes tratados con quetiapina es elevado independientemente del diagnóstico, más aún en los pacientes con diagnóstico F3x donde más de la mitad de los pacientes están en tratamiento con este fármacos. Una explicación posible a su uso frecuente puede estar relacionada con sus propiedades farmacológicas sedativas, aun a dosis bajas, y su aparente mejor perfil de seguridad, más favorable para los síntomas extrapiramidales y sobrepeso, en comparación con otros ATPs. Sin embargo, los efectos metabólicos de la quetiapina se han evidenciado en diversos trabajos, (Koller et al. 2004) tanto que la FDA ha solicitado incluir en su prospecto la posibilidad de aumento del riesgo de hiperglicemia y diabetes en pacientes en tratamiento (FDA 2008).

Los datos internacionales sugieren el uso de ATPs de primera generación está más extendido en Asia, y el de segunda generación, más extendido en Europa,

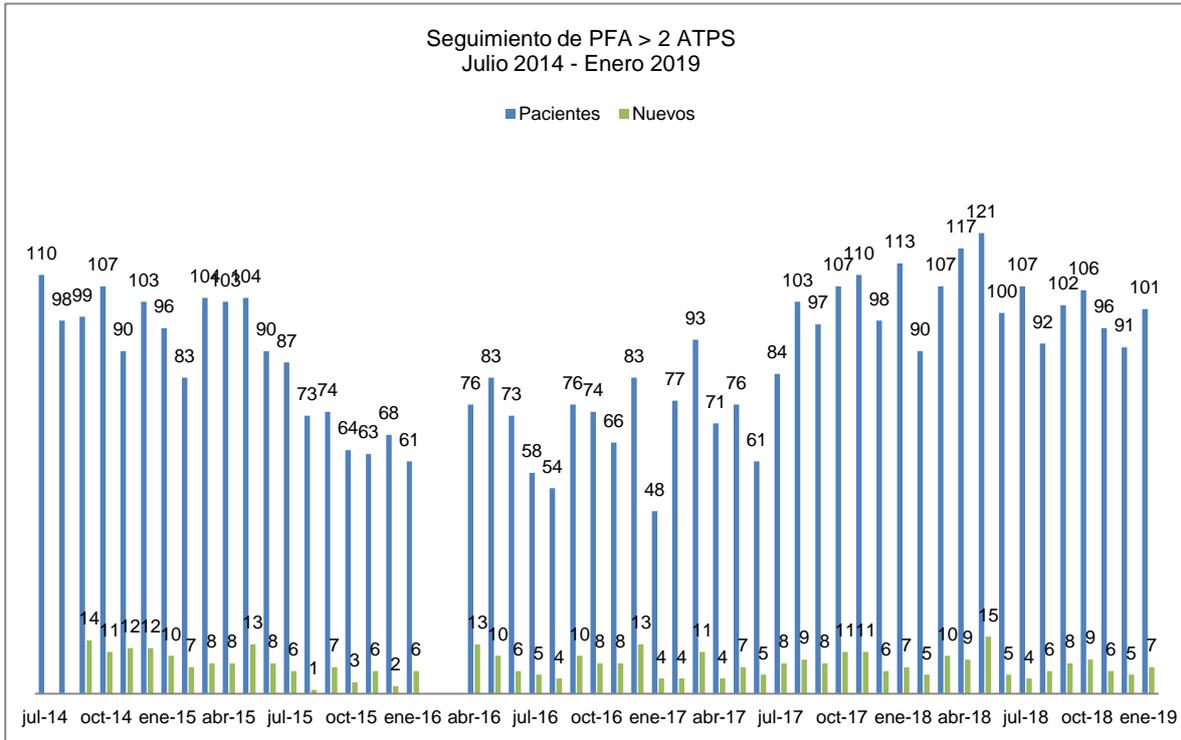
Norteamérica y Oceanía (Ritsner 2013). Una de las posibles explicaciones a estos datos es la diferencia de costos entre ambos tratamientos en las diferentes regiones. Los datos obtenidos en H.V. indican que los ATPs de segunda generación se utilizaron más, tanto en monoterapia como en combinación, lo cual confirma su posición como principal opción terapéutica y es coincidente con las recomendaciones internacionales.

2.2.6 Conclusiones

Este estudio permitió caracterizar el perfil de uso de ATPs en los pacientes asistidos en el H.V. El uso de PFA fue un fenómeno frecuente. Es necesario revisar esta práctica y especialmente de más de 2 ATPs ya que no se encuentra avalada por los consensos internacionales. Es posible que la optimización de otras estrategias terapéuticas permita disminuir la PFA. Al igual que lo observado en otras regiones el uso de quetiapina está sumamente extendido, posiblemente vinculado con la baja percepción del riesgo que existe con su uso. A pesar de la evidencia científica disponible el uso de clozapina es bajo en estos pacientes. Resulta necesario compartir estos resultados con los profesionales de la salud implicados y promover el desarrollo de guías clínicas nacionales adecuadas a nuestra realidad para mejorar el perfil de uso de estos fármacos.

2.2.7 Estrategias para disminuir la PFA de más de dos antipsicóticos en el H.V.

Los resultados de la investigación presentada llevaron a que, durante los años 2014 y 2015 a instancias de la Unidad de Farmacología Clínica, la Dirección del Hospital implementó a través del Comité de Farmacia y Terapéutica, el control de la prescripción de PFA. Durante ese período, todos los psiquiatras debían justificar por escrito ante el Comité, los fundamentos de la prescripción de 3 o más ATPs. Además, durante ese período se realizaron jornadas de capacitación en el H.V. para intentar disminuir esa práctica. Posteriormente, en el año 2016, vinculadas con el cambio de autoridades dichas medidas se abandonaron. En la figura 1 se presenta el seguimiento del comportamiento de la PFA con más de dos ATPs en los entre junio 2014 y enero 2019 en la Policlínica del H.V.



*Durante los meses de febrero y marzo 2016 no se tienen datos por un error informático.

Hasta mitad de año 2015 aproximadamente 100 pacientes por mes recibían PFA>2, luego de implementadas las medidas descritas, ese número cayó a cerca de 60 pacientes mensuales. Al no continuar esas medidas la cifra de pacientes con PFA>2 volvió a los valores previos.

Es esencial establecer políticas claras y jornadas de formación que disminuyan una práctica irracional que aumenta los riesgos de los pacientes.

En el año 2018 la Unidad de Farmacología Clínica el Hospital Vilardebó comenzó una serie de medidas para promover la prescripción y el uso seguro de clozapina en el hospital. Se pretende que este fármaco sea una alternativa a la polifarmacia con más de dos antipsicóticos en los pacientes con esquizofrenia resistente. Se diseñó un protocolo de uso de clozapina, con la participación de un equipo multidisciplinario conformado por diversos servicios (Psiquiatría, Medicina General, Policlínica de riesgo cardio-metabólico, Enfermería, Laboratorio y Farmacia) donde se brindan sugerencias, tanto para el inicio del tratamiento como para la continuación del mismo. Este protocolo fue presentado en su nueva versión en noviembre de 2018 (Olmos 2018).

Su implementación reciente impide evaluar sus resultados.

Capítulo III. Estudios de disolución *in vitro* de medicamentos del SNC.

3.1 Introducción.

Como se mencionó anteriormente, el propósito de los estudios *in vitro* es comparar las características de liberación del principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida oral mediante la cantidad, o porcentaje de la dosis, disuelta en función del tiempo en condiciones controladas y validadas. Se comparan las cinéticas (velocidades) de disolución *in vitro* del medicamento T con la del R en tres medios de disolución con diferentes valores de pH que simulan el tracto gastrointestinal: pH 1,2, 4,5 y 6,8. Los estudios de disolución *in vitro* juegan un rol clave en la comprensión del fenómeno de biodisponibilidad relativa, dado que la disolución es la primera etapa que debe transitar un medicamento luego de ingerido. Esta condicionará las posteriores etapas de permeación y metabolización presistémica del fármaco, y subsecuente absorción hacia el medio interno. El decreto No. 12/007 admite como prueba de la equivalencia biofarmacéutica (intercambiabilidad) el ensayo de disolución *in vitro* para algunos medicamentos que contienen determinados fármacos. Otros medicamentos solo pueden demostrar la bioequivalencia mediante ensayos *in vivo*, y en estos la disolución *in vitro* no es subrogante. No obstante, los estudios *in vitro* dan una orientación del comportamiento biofarmacéutico de las distintas marcas comerciales, comparándolas con el medicamento original (MSP 2007).

Se definieron algunos medicamentos que por su utilización en el H.V. se consideraba trascendente poder tener una aproximación sobre su posible comportamiento en la práctica clínica. Los estudios fueron realizados en las instalaciones del CEBIOBE.

Se diseñaron diferentes estudios de disolución según las técnicas presentadas en los Anexos.

3.2 Objetivo.

Comparar mediante estudios de disolución *in vitro* los perfiles de fármaco disuelto a lo largo del tiempo de diferentes marcas comerciales que contienen flunitrazepam, lamotrigina y clozapina.

3.2.1 Flunitrazepam y Lamotrigina.

Notas de farmacología: estudios de disolución de medicamentos del sistema nervioso central (Olmos et al. 2015)

3.2.1.1 Metodología.

Se compararon los perfiles de disolución *in vitro* de tres medicamentos de liberación inmediata que contienen flunitrazepam como principio activo (Rohypnol®, Inervon® y Somnidual®), y dos medicamentos de liberación inmediata que contienen lamotrigina (Lamictal® y Epilepax®).

Para el caso de flunitrazepam se tomó como referencia (R) Rhoypnol® 1 mg. Los medicamentos testados (T) fueron Somnidual® 2 mg e Inervon® 2 mg. Para la lamotrigina, la referencia (R) fue Lamictal® 200 mg. Se testeó Epilepax® 100 mg (T). Descripción del ensayo de disolución. Se siguieron las recomendaciones de la OMS recogidas en el Decreto de Intercambiabilidad No. 12/007.(MSP 2007)

Equipo de disolución. Aparato 2 de la USP (paletas giratorias), marca Distek, modelo 2100C, configurado con bomba peristáltica Agilent modelo 89092EO, para 6 vasos de disolución. Velocidad de giro: 75 rpm. Volumen: 900 mL. en cada vaso de disolución. Medios de disolución: 1) HCl/KCl pH 1,2; 2) tampón acetato, pH 4,5; 3) tampón fosfato pH 6,8.

Tiempos de muestreo para flunitrazepam: 10, 20, 30, 40 y 60 minutos y para lamotrigina: 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos. Temperatura: 37,0 ± 0.5 °C. Para flunitrazepam se colocaron por separado 1 o 2 comprimidos según la marca comercial (2 comprimidos de Rhoypnol® 1 mg, 1 comprimido de Somnidual® 2 mg y 1 comprimido de Inervon® 2 mg), en cada uno de los 6 vasos. Para lamotrigina por separado se colocó 2 comprimidos de Epilepax® 100 mg y un comprimido de Lamictal® 200 mg.

Equipo para dosificación de muestras. Cromatógrafo líquido de alta eficacia (HPLC), marca Dionex Ultimate 3000 Series, con columna: Phenomenex Luna, C18 (150 x 4,60 mm, 5i).

Condiciones cromatográficas para flunitrazepam. Fase móvil constituida por tampón fosfato 45 mM pH 3,0/acetoneitrilo (60/40); flujo: 1,5 mL/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de horno de columna: 37,0 °C; volumen de inyección: 20 µL.

Condiciones cromatográficas para lamotrigina. Fase móvil constituida por buffer fosfato de sodio 0.5 M/acetoneitrilo (80/20); flujo: 1,0 mL/min; longitud de onda: 277 nm; temperatura de horno de columna: 40,0 °C; volumen de inyección: 20 µL. (Técnicas completas en [Anexo I y II](#))

Evaluación de los perfiles de disolución. Para evaluar los perfiles de disolución se determinó el factor de similitud (f_2) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_1^n (R_t - T_t)^2}{n}}} \right)$$

En esta ecuación R_t y T_t son los porcentajes acumulados de principio activo disuelto en cada uno de los tiempos seleccionados de R y de T, respectivamente. Se considera que los medicamentos tienen un perfil similar de disolución cuando f_2 es mayor a 50.

3.2.1.2 Resultados y discusión.

Comparación in vitro de flunitrazepam

Las figuras 1, 2 y 3 muestran los perfiles de disolución de las tres marcas comerciales de medicamentos que contienen flunitrazepam (Rohypnol®, Inervon®, Somnidual®) a pH 1,2, 4,5 y 6,8, respectivamente. A pH 4,5 y 6,8 f_2 fue menor a 50 para Somnidual®.

Figura 1. Perfil de disolución de tres marcas comerciales de medicamentos que contienen flunitrazepam a pH=1,2 (R=Rohypnol, T2=Somnidual; T1=Inervón)

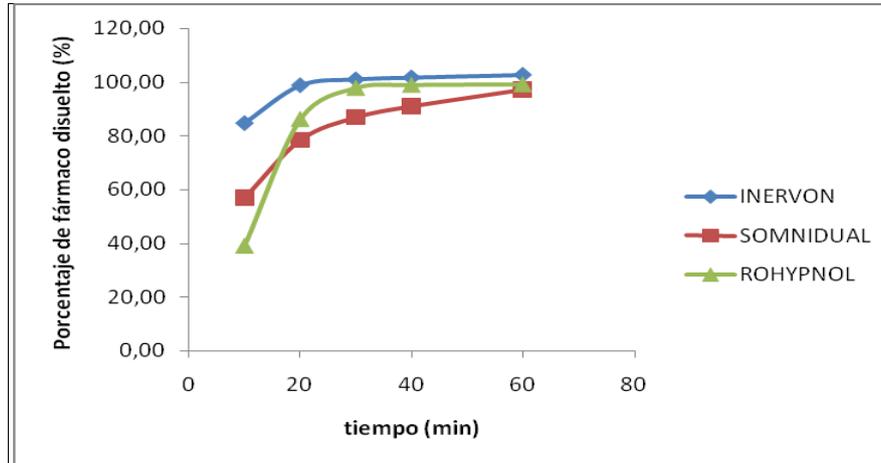


Figura 2. Perfil de disolución de tres marcas comerciales de medicamentos que contienen flunitrazepam a pH=4,5 (R=Rohypnol, T2=Somnidual; T1=Inervón)

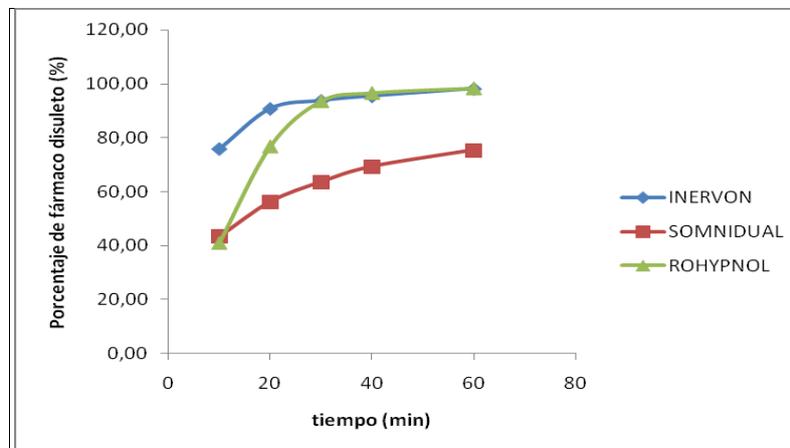
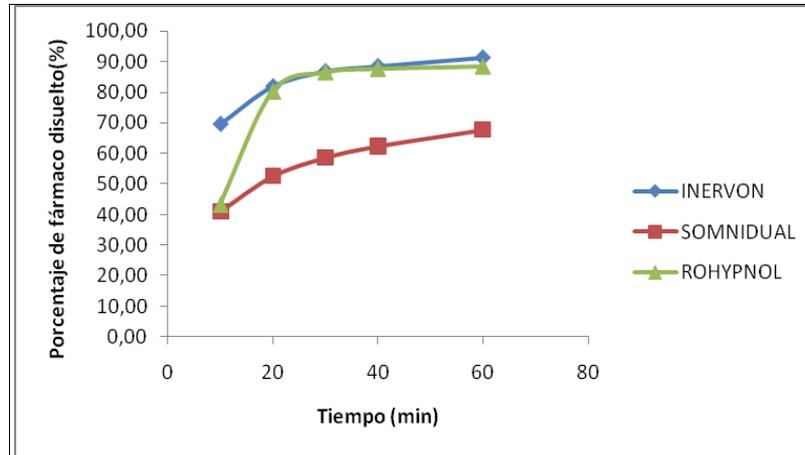


Figura 3. Perfil de disolución de tres marcas comerciales de medicamentos que contienen flunitrazepam a pH=6,8 (R=Rohypnol, T2=Somnidual; T1=Inervón).



Este estudio mostró que el comportamiento de Somnidual® es diferente a las otras dos marcas analizadas. Su perfil de disolución fue significativamente menor a pH 4,5 y 6,8. Este comportamiento diferente podría presumir una menor velocidad de absorción y menor biodisponibilidad por vía oral. Este hecho podría tener relevancia clínica en la medida que no se alcance la concentración mínima eficaz. Asimismo, el perfil de absorción incide en las características del efecto hipnótico. En el capítulo 4 se muestra una simulación PK/PD.

Comparación *in vitro* de lamotrigina

Las figuras 4, 5 y 6 muestran los perfiles de disolución de dos marcas comerciales de medicamentos que contienen lamotrigina a pH 1,2, 4,5 y 6,8.

Figura 4 Disolución de lamotrigina a pH 1,2. Test: Epilepax®. Referencia: Lamictal®

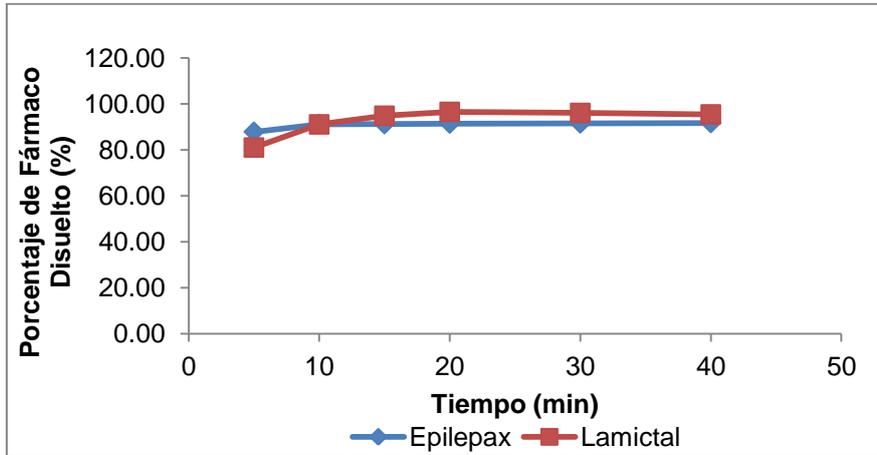


Figura 5 Disolución de lamotrigina a pH 4,5. Test: Epilepax®. Referencia: Lamictal®

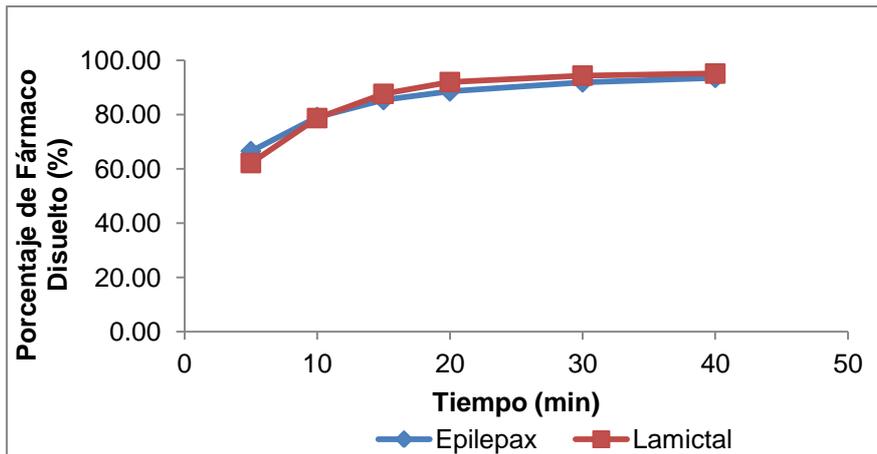
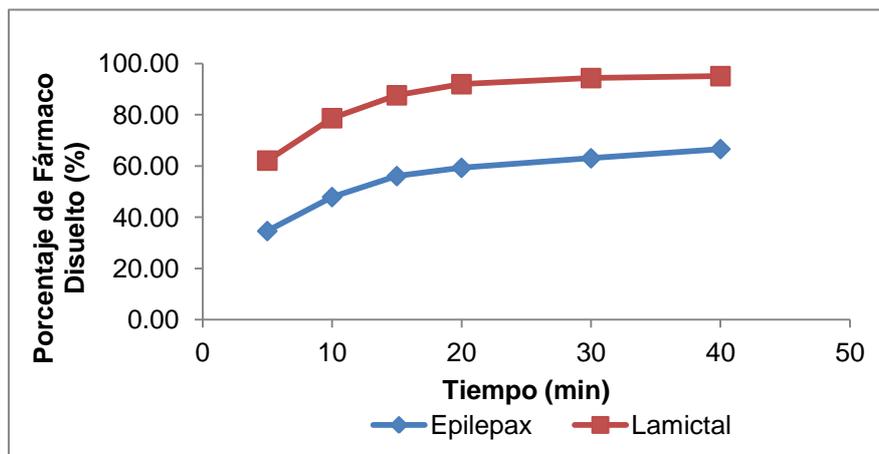


Figura 6 Disolución de lamotrigina a pH 6,8. Test: Epilepax®. Referencia: Lamictal®



Para lamotrigina los datos obtenidos en los estudios de disolución mostraron comportamiento similar de ambas marcas a pH 1,2 y 4,5. Sin embargo, a un pH más neutro (pH 6,8) mostró un comportamiento diferente, con un f_2 menor a 50. Es posible que esta diferencia no impacte en la respuesta terapéutica, ya que es poco probable alcanzar ese pH a nivel gástrico, aun con la administración concomitante de inhibidores de la secreción ácida. En el capítulo 4 se muestra una experiencia de intercambiabilidad con lamotrigina.

3.2.2 Clozapina.

En el [capítulo 6](#) se realiza un análisis detallado de la importancia de la clozapina a nivel de psiquiatría.

3.2.2.1 Metodología.

Estudio comparativo de los perfiles de disolución de comprimidos de clozapina 100mg para intentar conocer si puede existir algún problema en la intercambiabilidad de marcas comerciales. (Técnica completa en Anexo III)

Los tiempos de toma de muestra fueron: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 min. La clozapina fue determinada por HPLC, según [anexo III](#).

3.2.2.2 Resultados y discusión.

Las figuras 1, 2 y 3 muestran los perfiles de disolución graficando los promedios de disolución para cada tiempo a los pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente de las dos marcas comerciales analizadas: Leponex® (en azul) y Luverina® (en rojo).

Figura 1. Perfiles de disolución de dos marcas de clozapina, pH 1,2.

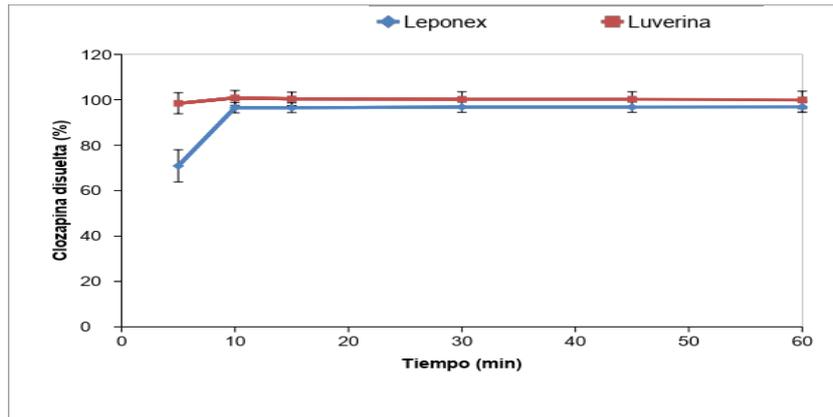


Figura 2. Perfiles de disolución de dos marcas de clozapina, pH 4,5

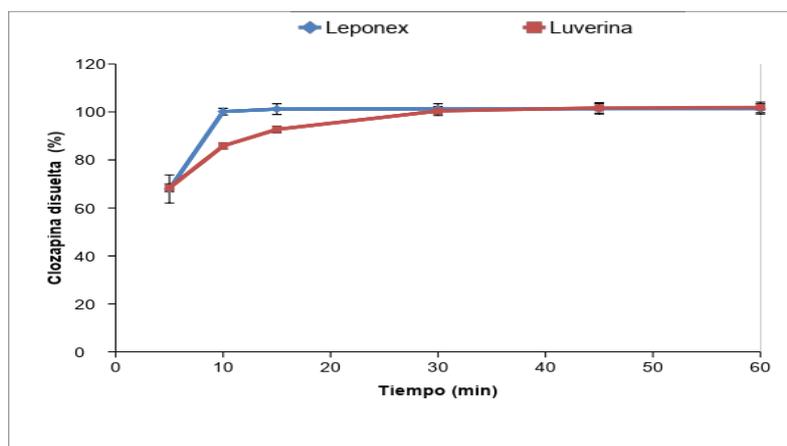
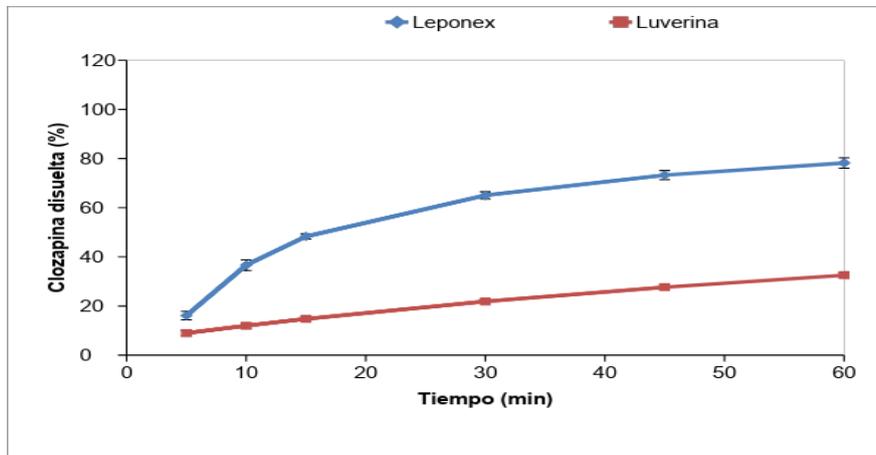


Figura 3. Perfiles de disolución de dos marcas de clozapina, pH 6,8



Luego de analizados los perfiles de disolución se ve que para los pH 1,2 y 4,5 son muy similares para ambas marcas, Leponex® y Luverina®.

En el pH 6,8 se ve una marcada diferencia entre ambas marcas, resultando que Leponex® a los 30 minutos se disolvió casi en un 65%, mientras que en ese tiempo Luverina® se disolvió en un 22%. El f_2 es menor a 50

Se debería ver en un estudio de intercambiabilidad *in vivo* si existe alguna repercusión de la diferencia observada *in vitro*. En el capítulo 6 se describe una experiencia de intercambiabilidad en el escenario clínico para estas dos marcas de clozapina.

Capítulo IV. Intercambiabilidad en el escenario clínico.

4.1 Intercambio de marcas comerciales de lamotrigina.

"Experiencia de cambio de marcas comerciales de lamotrigina en una paciente ambulatoria del Hospital Vilardebó"
(Olmos et al. 2017^a).

4.1.1 Introducción.

El presente estudio se origina a partir de una notificación de sospecha de falta de eficacia de una marca comercial de lamotrigina (Epilepax®) recibida por el Departamento de Farmacia del H.V. en el año 2011. Se realizó un cambio entre dos marcas comerciales de lamotrigina en la paciente implicada (Epilepax® y Lamictal®) mediante la determinación de concentraciones salivales seriadas de lamotrigina para ambas marcas. Si bien el fluido biológico comúnmente usado para la determinación de concentraciones es el plasma o suero, este presenta desventajas a la hora de su correlación con el efecto. En el plasma o suero se determina la concentración de fármaco total (el unido a proteínas plasmáticas y el libre) y solo la concentración libre es la farmacológicamente activa y responsable del efecto terapéutico o tóxico. La saliva, además de ser un fluido de fácil extracción y presentar ventajas económicas frente a la extracción de sangre, al ser un ultrafiltrado de plasma, nos daría un mejor reflejo de la concentración libre que existe en el plasma de la sangre arterial, o sea, la farmacológicamente activa (Malone et al. 2006). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del H.V., así como el consentimiento informado que firmó la paciente. El estudio de disolución *in vitro* del capítulo anterior, que compara las marcas comerciales de Epilepax® y Lamictal® que contienen lamotrigina, mostró comportamientos similares de ambas marcas a pHs 1,2 y 4,5. Sin embargo, a un pH más alcalino (pH 6,8) mostró un comportamiento diferente. Es posible que esta diferencia no impacte en la respuesta terapéutica, ya que es poco probable alcanzar ese pH a nivel gástrico, aún con la administración concomitante de inhibidores de la secreción ácida. Aun durante el tránsito intestinal de tales formulaciones, donde sí el

pH alcanza dicho valor, la diferencia observada *in vitro* puede no ser relevante en virtud de que ambas formulaciones habrían rendido similares disoluciones *in vivo* durante sus estadías en el estómago y duodeno.

4.1.2 Objetivo.

Evaluar el cambio entre dos marcas comerciales de lamotrigina en una paciente comparando los parámetros farmacocinéticos, y clínicos de eficacia y seguridad.

4.1.3 Metodología.

Breve resumen de la situación clínica: Mujer de 45 años, buen nivel intelectual y buena continencia familiar. Desde 2003, diagnóstico de trastorno bipolar tipo II, polaridad predominante depresiva. En el momento del estudio presenta síntomas depresivos leves pero mantenidos en el tiempo, de difícil manejo terapéutico con gran repercusión funcional. Recibe tratamiento farmacológico con quetiapina 300 mg/día, litio 600 mg/día, flunitrazepam 2 mg/día, bupropión 300 mg/día, clonazepam 1 mg/día y lamotrigina 200 mg/ día. Sin alteración de la función tiroidea. La paciente y sus familiares afirman buen cumplimiento farmacológico. Se han revisado en más de una oportunidad las dosis y posología, comprobándose una alta coincidencia entre lo indicado y el cumplimiento relatado. Se realizó un ateneo en el H.V. donde se presentó el caso de la paciente y una de las sugerencias surgidas fue solicitar a la Dirección la compra del medicamento Lamictal®, atribuyendo una supuesta falta de efectividad de la marca de lamotrigina que se estaba comprando en ese momento (Epilepax®).

Muestreo y análisis químico:

El ensayo se basó en la comparación de los perfiles de concentración salival versus tiempo de dos marcas comerciales de lamotrigina, Epilepax® 100 mg (T) versus Lamictal® 200 mg (R) acompañada de la valoración clínica y el registro de los efectos secundarios más frecuentes. En la primera fase se valoró la marca comercial Epilepax® 100 mg (T) 2 comprimidos, medicación que la paciente recibía desde hacía más de un año. En la segunda, se cambió el tratamiento por Lamictal® en igual pauta de dosificación. Los fármacos concomitantes se mantuvieron incambiados durante ambas fases del estudio. Dado que es una paciente en terapia crónica no correspondió realizar un período de lavado farmacológico (washout) entre ambos tratamientos. Las determinaciones de las concentraciones salivales, la valoración clínica y el registro de efectos secundarios se realizaron nuevamente luego de 8 semanas del cambio de marca comercial. Para la determinación de la curva de

concentración de lamotrigina se recolectaron muestras de saliva tras estimulación con ácido cítrico a las siguientes horas posdosis: 1, 2, 3, 4, 12, 16, 20 y 24. A la paciente se le solicitó que tomara el medicamento deglutiéndolo, sin masticar o moler. Las muestras salivales fueron guardadas en freezer a -20 °C hasta el momento del análisis. La determinación analítica se realizó por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) con una técnica previamente validada. La técnica analítica tiene comportamiento rectilíneo en el rango de concentraciones salivales de 0,6 y 15 mg/L. La exactitud y precisión inter e intradía fueron menores de 7 % en los tres niveles de concentración ensayados (alto, medio, y bajo, del rango lineal de concentraciones). Las muestras se analizaron en un equipo de HPLC Shimadzu LC-6A. Se utilizó una columna Phenomenex ® Luna C18 (5 µm, 100 Å, 150 x 4,6 mm) como fase estacionaria, y como fase móvil: buffer fosfato 50 mM pH 6,5 (80 %) y acetonitrilo (20 %), a un flujo de 1,0 mL/ min. La cuantificación se llevó a cabo en el ultravioleta a la longitud de onda de 277 nm. La técnica utilizada fue validada en la UMM del Hospital de Clínicas. Existen varios trabajos científicos que referencian a la saliva como fluido de monitorización (Trnavska et al. 1991; Malone et al. 2006).

Análisis farmacocinético:

En las curvas de concentraciones salivales versus tiempo de ambos medicamentos se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

$C_{max_{ss}}$: Concentración máxima de estado estacionario

$C_{min_{ss}}$: Concentración mínima de estado estacionario

$T_{max_{ss}}$: Tiempo de máxima concentración en estado estacionario.

$AUC_{ss} [0-T]$: Área bajo la curva desde 0 hasta T (siendo T el intervalo de administración)

$C_{media_{ss}}$: Concentración media de estado estacionario $[=AUC_{ss} [0-T]/T]$

PTF: Fluctuación pico-valle $[=(C_{max_{ss}}-C_{min_{ss}})*100/C_{media_{ss}}]$.

Valoración clínica:

En ambas fases la valoración clínica fue realizada por el mismo técnico. Se aplicó la escala de Hamilton para depresión (HDRS), la escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS) y la prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST) (Hamilton 1960; Young et al. 2000; Rosa et al. 2007). Se realizó una encuesta para registrar los efectos secundarios más frecuentes descritos en la ficha técnica de lamotrigina.(AEMPS 2011)

4.1.4 Resultados.

La figura 1 muestra los perfiles salivales en función del tiempo de las dos marcas comerciales de lamotrigina. En la tabla 1 se describen los parámetros farmacocinéticos determinados a partir de las curvas salivales obtenidas en la paciente. Los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina con ambas marcas comerciales fueron similares. Las tablas 2 y 3 muestran los resultados de la valoración clínica y el registro de efectos secundarios, respectivamente. No se observaron diferencias en las puntuaciones obtenidas con las diferentes escalas, así como en el tipo y frecuencia de efectos secundarios comunicados con la administración de ambas marcas comerciales de lamotrigina.

Figura 1- Concentraciones salivales de lamotrigina *versus* tiempo.

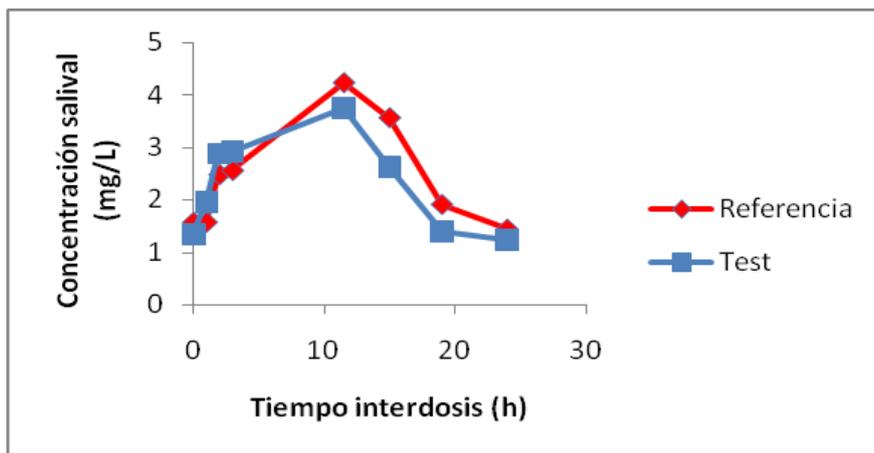


Tabla1. Parámetros farmacocinéticos determinados en saliva con dos marcas comerciales de medicamentos conteniendo lamotrigina.

Parámetros farmacocinéticos	Lamictal®	Epilepax®
$C_{max_{ss}}$ (mg/L)	4,24	3,75
$C_{min_{ss}}$ (mg/L)	1,44	1,23
$T_{max_{ss}}$ (h)	11,5	11,5
AUC_{0-24} (mg.h/L)	68,02	61,12
$C_{media_{ss}}$ (mg/L)	2,83	2,55
PTF (%)	98,9	98,8

Tabla 2. Valoración clínica obtenida con la administración de dos marcas comerciales de lamotrigina

Escala de valoración clínica	Lamictal®	Epilepax®
HDRS*	10	11
YMRS**	15	16
FAST***	45	44

* HDRS= Escala de Hamilton para depresión

** YMRS= Escala de Young para la Evaluación de la Manía

*** FAST= Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento

Tabla 3. Efectos secundarios referidos por la paciente tras la administración de dos marcas comerciales de lamotrigina.

Efecto secundario	Lamictal®	Epilepax®
Rash cutáneo	-	-
Temblor	-	+
Irritabilidad	+	+
Somnolencia	+	+
Vértigo	+	+
Visión borrosa	+	+
Diplopía	-	-
Ataxia	-	-
Cefalea	+	+
Fatigabilidad	+	+
Ansiedad	+	+
Insomnio	+	+
Náuseas	+	+
Vómitos	-	-

4.1.5 Discusión.

La falta de respuesta terapéutica constituye un problema frecuente en la práctica clínica. Su abordaje exige reconocer los múltiples determinantes. El incumplimiento terapéutico es un factor ampliamente estudiado que adquiere más relevancia en las enfermedades crónicas (Dunbar-Jacob y Mortimer-Stephens 2001). A su vez otros factores pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia y por tanto, la respuesta terapéutica. La administración concomitante de otros fármacos

puede influir tanto en aspectos farmacocinéticos: aumentando o disminuyendo las concentraciones del fármaco en sangre, como en aspectos farmacodinámicos: potenciando o disminuyendo el efecto buscado por su interacción con el receptor (Tallarida 2007). El consumo de ciertos alimentos, plantas medicinales, la exposición a factores ambientales se suman a la variabilidad farmacocinética relacionada con la edad, el sexo, la farmacogenética (variabilidad genética en la respuesta a los fármacos), entre otros (Izzo y Ernst 2001; Shargel et al. 2015). A todos estos factores se agregan los directamente relacionados con el medicamento. En este sentido, la diversidad de marcas comerciales introduce un aspecto más a esta variabilidad. Sin duda el desarrollo de «similares» o «copias» ha contribuido a facilitar el acceso de la población al medicamento. Además el precio de comercialización de las copias condiciona la disminución del precio de los originales debido a la competencia en el mercado. Sin embargo, un aspecto poco abordado es el relacionado con la biodisponibilidad de medicamentos que se administran por vía oral. Esta condiciona la intercambiabilidad de diferentes marcas comerciales. Más allá del cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, excepcionalmente se demuestra científicamente esta propiedad.

A nivel internacional son pocos los estudios con características de comparación de marcas comerciales de lamotrigina en la práctica diaria. Ting y colaboradores realizaron una experiencia de cambio de marcas comerciales en pacientes epilépticos comparando Lamictal® vs lamotrigina genérico del laboratorio Teva. Según comunican los autores, en Estados Unidos los neurólogos cuestionaban, en pacientes con epilepsia, el cambio de marca original de lamotrigina a su genérico (Ting et al. 2015). Por esta razón realizaron una comparación farmacocinética en 34 pacientes que estuvieron en tratamiento 2 semanas con cada marca comercial de lamotrigina. Los parámetros farmacocinéticos (AUC, C_{max}, y C_{mín}) demostraron bioequivalencia para ambas marcas comerciales. La lamotrigina se comercializa en el mercado farmacéutico uruguayo en diferentes marcas comerciales. Todas ellas han sido registradas por el MSP. Sin embargo, ninguna ha sido sometida a estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad comparadas frente al original. Esta experiencia presenta la comparación de dos marcas comerciales en una misma paciente, teniendo en cuenta parámetros farmacocinéticos, clínicos y de seguridad (Lamictal® de GlaxoSmithKline y Epilepax® de Teva). En este «ensayo terapéutico» si bien presenta limitaciones relacionadas con una intervención en una situación clínica aislada, compleja y con polifarmacia, no se observaron diferencias en el AUC y las PTF entre las dos marcas comerciales. Esto indica equivalencia biofarmacéutica para este caso.

Tampoco se observaron modificaciones en la valoración clínica ni en el tipo y frecuencia de efectos secundarios con el cambio de marca comercial. A diferencia de los estudios de bioequivalencia se utilizó saliva, y no plasma. No obstante, como se expresó en la introducción, la saliva tiene la gran ventaja de que no exige una punción del paciente. Además, el fármaco en saliva, recolectada esta última con estimulación, tiene un muy buen correlato con la concentración plasmática libre circulando en la sangre arterial, que es igual en todas las arterias de la gran circulación (cosa que no sucede con la concentración plasmática libre de sangre venosa), y por tanto tiene muy alta significación para determinar la molécula que se está haciendo disponible a todos los órganos del cuerpo (Danhof y Breimer 1978).

La semivida de eliminación de lamotrigina referenciada en la literatura es de aproximadamente 25 a 35 horas (Cohen et al. 1987). Una vez transcurridas 7 semividas de eliminación, se podría afirmar que las concentraciones salivales estarían en estado estacionario. Varios de los ensayos clínicos con lamotrigina tienen una duración de 8 semanas. Teniendo en cuenta la semivida de eliminación de lamotrigina y los estudios publicados, los autores del trabajo se definieron 8 semanas (1344 horas) del cambio a Lamictal® para valorar los parámetros definidos. Dado que la medicación concomitante se mantuvo igual en ambas oportunidades, si existiera alguna incidencia sería la misma para ambos tratamientos. Una de las debilidades del estudio fue la imposibilidad de enmascarar los tratamientos, pero la paciente comunicó desconocer la nueva marca comercial propuesta en su terapia. Debido a que la experiencia se desarrolló en una situación de la práctica diaria no hubo período de lavado (washout), pero el tiempo transcurrido para ambos períodos mitiga esta limitante. Dado que con ambos tratamientos la paciente presentó síntomas subsindrómicos depresivos, la causa de falta de respuesta terapéutica no parece ser debida al cambio de marca comercial. Dicha sintomatología es un reto terapéutico difícil en esta población, que impacta sobre la calidad de vida de los pacientes (i Pascual y Vieta 2001). Pensamos que en este caso dicha falta de respuesta puede deberse a otros factores, por ejemplo, la mala evolución de la enfermedad, que deben estudiarse con profundidad y que exceden a esta experiencia.

Estas observaciones registradas en un solo paciente alientan la posibilidad de implementar un ensayo clínico con mayor número de pacientes, y así arribar a una conclusión científica poblacional respecto al intercambio de marcas comerciales de lamotrigina.

4.1.6 Conclusiones.

Si bien es un único caso y no permite sacar conclusiones generalizables, el mayor aporte de este estudio es que se realizó en una paciente no seleccionada, «del mundo real» donde no era pertinente suspender otros fármacos, y se presumía una respuesta no satisfactoria a determinada marca comercial de lamotrigina, que no fue corroborada con la valoración clínica ni con los estudios farmacocinéticos llevados a cabo.

4.2 Flunitrazepam – simulación pk/pd

"Simulated Study of Therapeutic Equivalence for Flunitrazepam Tablets: In Vitro-In Vivo Correlation from Bibliographic-Experimental Data" (Magallanes et al. 2014).

4.2.1 Introducción.

La farmacocinética (PK) es una herramienta empleada para describir y predecir las concentraciones de un fármaco en los diferentes líquidos biológicos (comúnmente el plasma) que combinada con la información farmacodinámica (PD), contribuye al desarrollo de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) con el objeto de mejorar la eficiencia de los tratamientos.

4.2.2 Objetivo.

A partir de las experiencias de nuestros estudios *in vitro* con flunitrazepam se realizó una simulación PK/PD IVIV (*In vitro/In vivo*) con datos de la bibliografía internacional, para determinar si puede haber una implicancia clínica en las diferencias de los perfiles de disolución de las diferentes marcas de flunitrazepam.

4.2.3 Metodología.

Los datos de Inervón® (T1) se correlacionaron con los datos de un Test del trabajo de Grahen y colaboradores (Grahen et al. 1991), en este trabajo utilizaron la misma Referencia que se utilizó en el estudio *in vitro* (Rhoypnol®) . Con estos datos se realizó una simulación del comportamiento de la marca que no tuvo un buen desempeño en el estudio *in vitro* (T2 - Somnidual®). Estos autores realizaron un

estudio de bioequivalencia, *in vivo*, aleatorizado, cruzado y compensado entre dos marcas de flunitrazepam con veinte voluntarios sanos caucásicos, y establecieron una relación entre los parámetros farmacocinéticos de flunitrazepam y sus efectos sedantes (Grahnen et al. 1991). El Producto Test de este estudio presentó una C_{max} más alta y un T_{max} menor que el de la Referencia. Como flunitrazepam pertenece a la clase II de SCB, en el cual el factor limitante para la absorción es la disolución, podemos suponer que el Test se disolvió y absorbió más rápidamente que la Referencia. Para este estudio *in vivo*, la performance del cociente Test/Referencia de este estudio *in vivo* fue similar a lo encontrado *in vitro* en los 3 medios de disolución con el cociente T1/Referencia (Inervón®/Rohypnol®). Asumimos que los datos *in vitro* de T1 (Inervón®) se corresponden a los datos obtenidos en el mencionado estudio para su Test. Por lo tanto, las dos formulaciones, Test (o T1) y Referencia, fueron utilizadas para hacer una correlación IVIV.

Como parámetro farmacodinámico, Grahnén y colaboradores, clasificaron el grado de sedación, según la siguiente escala: (0) sin sedación, (1) sedación leve (sujetos capaces de leer), (2) sedación moderada (difícil de concentrar), (3) sedación severa (sujetos incapaces de sobrellevar cualquier actividad intelectual), y (4) durmiendo (sujetos no despiertos durante el muestreo) (Grahnen et al. 1991). La sedación en relación con la concentración plasmática fue evaluada usando el modelo sigmoideo E_{max} o modelo de Hill sin un compartimento de efectos de acuerdo con Holford y Sheiner (Holford y Sheiner 1981).

Determinación de los parámetros farmacocinéticos *in vivo*:

El análisis farmacocinéticos de los datos concentración-tiempo de la bibliografía se realizaron considerando un modelo lineal bicompartimental con una constante de absorción de primer orden (k_a). Los valores de k_a para Referencia y Test se determinaron por el método de residuos.

Correlación *in vivo* (PKPD) - *in vitro*:

Se investigó el medio disolución en el cual la relación $k_d(T1)/k_d(R)$ fue similar a la relación $k_a(T)/k_a(R)$ calculada de acuerdo a la bibliografía. Luego fue calculada la k_a por regresión lineal entre k_a y k_d obtenida de T1 y R para inferir k_a para T2 (Somnidual®) desde su correspondiente k_d . De este modo se evaluaron para T2 perfiles de concentraciones plasmáticas simulados y se interpretó la respuesta farmacodinámica.

4.2.4 Resultados y discusión.

Vistos los perfiles de disolución medios de las formulaciones en el capítulo anterior, se constata que la disolución de T2 es más lenta que la Referencia y la T1 en los tres medios de disolución. Las diferencias son más pronunciadas en el medio 2 y 3 (pHs 4,5 y 6,8 respectivamente) que en el medio 1 (pH 1,2).

Dado que flunitrazepam tiene una baja solubilidad en agua y una alta permeabilidad el factor determinante para la absorción será la disolución. En el medio 1 simulando el pH estomacal, la constante de disolución se tomó en el rango de 0 a 60 minutos, ya que este tiempo sería el tiempo máximo de residencia en el estómago ante condiciones de ayuno. En el caso del medio 2 (pH duodenal) y medio 3 (pH del yeyuno) las constantes de disolución fueron calculadas en el rango de 0 a 30 minutos porque más del 85% de disolución para la Referencia fue alcanzado en ese intervalo.

En la Tabla 1 se puede ver las constantes de velocidad de disolución calculadas para cada uno de los medios de disolución.

Tabla 1: Tasas de disolución (k_d) determinadas para los 3 medios de disolución

Producto	k_d (min^{-1}) pH 1,2 (0-60 min)	k_d (min^{-1}) pH 4,5 (0-30 min)	k_d (min^{-1}) pH 6,8 (0-30 min)
R	5,33	4,94	4,56
T1	7,01	6,36	4,55
T2	3,62	2,23	1,98

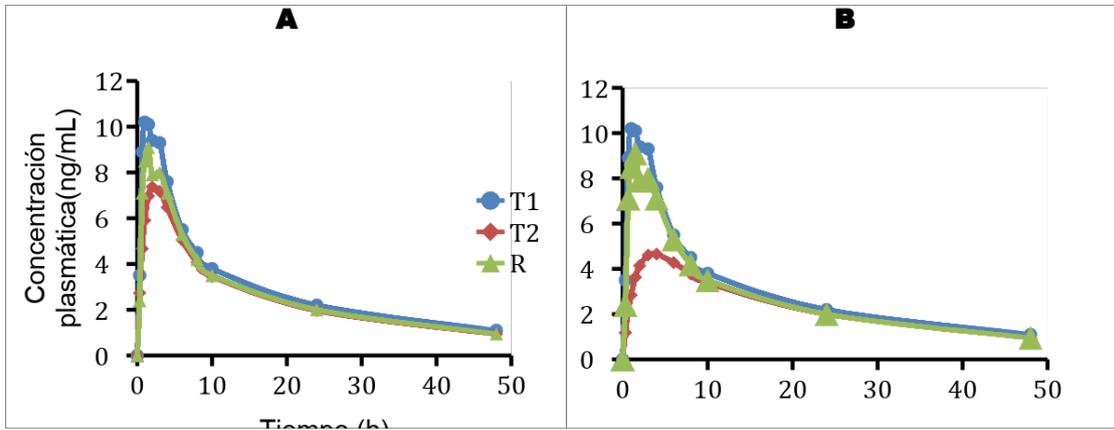
Las relaciones T1/R de las constantes de velocidad de disolución de los medios de disolución 1 y 2 que representan la primera porción del tracto gastrointestinal, fueron determinados considerando estas formulaciones como de liberación inmediata. La tabla 2 muestra que la relación $k_d(\text{T1})/k_d(\text{R})$ obtenida a pH 1,2 y pH 4,5 es similar a la relación $k_a(\text{T})/k_a(\text{R})$.

Tabla 2: Datos bibliográficos T/R k_a y experimentales T1/R k_d

	In vivo	pH=1,2	pH=4,5	pH=6,8
$k_a(\text{T})/k_a(\text{R})$	1,32	---	---	---
$k_d(\text{T1})/k_d(\text{R})$	---	1,32	1,29	0,997

La figura 2 muestra los perfiles de concentraciones plasmáticas reales del Test (o T1) y de la Referencia y el perfil simulado para T2, cuando la tasa de absorción fue interpolada de la regresión lineal obtenida a pH 1,2 (A) o a pH 4,5. (B). En la correlación IVIV, en el medio de disolución 2, el producto T2 muestra una C_{max} considerablemente menor.

Figura 2 Perfiles concentración-tiempo realmente determinados (T1, R) o simulado (T2) para los tres productos evaluados, basado en la correlación IVIV encontrada en el medio1: pH 1,2 (A) o con el medio 2: pH 4,5 (B).



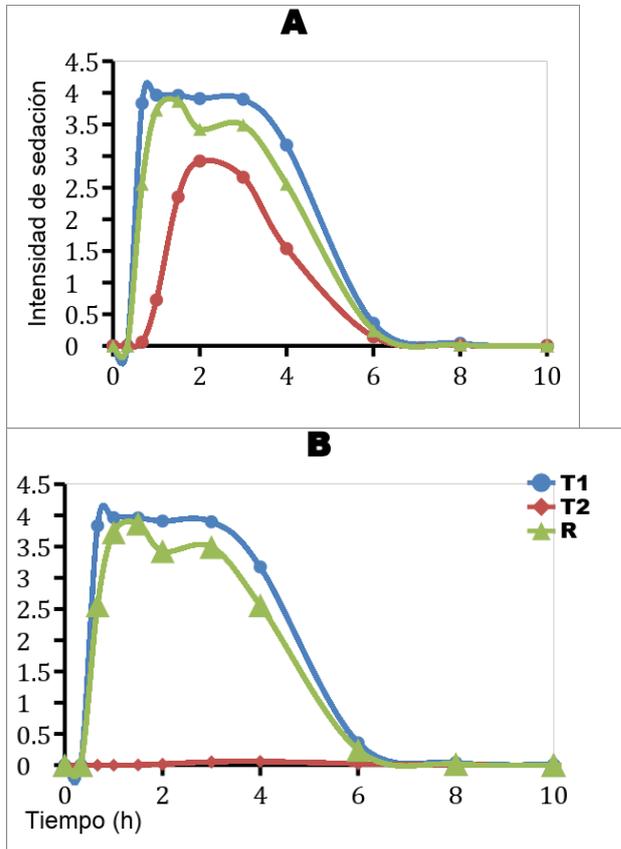
Se realizaron perfiles farmacodinámicos utilizando las concentraciones simuladas para T2 y las reales para T1 y Referencia, con la ecuación de Hill y parámetros obtenidos de la bibliografía (tabla 3). Valores medio de $E_{m\acute{a}x}$, EC_{50} , y S corresponden al efecto máximo de sedación, concentración plasmática para obtener la mitad de $E_{m\acute{a}x}$, y el exponente de E_{50} obtenido de aquellos sujetos sanos que formaron parte del estudio de bioequivalencia

Tabla 3. Parámetros de la literatura para la ecuación de Hill explicando la correlación PK-PD.

Parámetro	$E_{m\acute{a}x}$	S	EC_{50} (ng/mL)
Valor	4,0	11,4	6,75

La Figura 3 muestra el hipotético efecto sedativo de flunitrazepam para los 3 productos. El resultado obtenido para T2 es muy diferente dependiendo del pH del medio de disolución (1,2 o 4,5) considerado para la correlación IVIV. Sin importar el medio de disolución, de igual forma, la intensidad de la sedación alcanzada por T2 es lo suficientemente baja como para tener consecuencias clínicas importantes.

Figura 3. Perfil proyectado de efecto (intensidad de sedación) versus tiempo para los productos evaluados. (A) medio de disolución 1: pH 1,2 para la correlación IVIV. (B) Medio de disolución 2: pH 4,5 para correlaciones IVIV.



4.2.5 Conclusiones.

Luego de una correlación IVIV, vinculado con aspectos farmacodinámicos, estaríamos frente una bioequivalencia *in vivo* entre dos formulaciones de flunitrazepam, esto estaría en consonancia con las comunicación de varios médicos del H.V. que comunicaron una supuesta falta de efectividad a dosis razonables para esa marca de flunitrazepam. Este estudio refuerza la necesidad de profundizar en un estudio de bioequivalencia para la formulación de flunitrazepam cuestionada.

4.3 Intercambio de marcas comerciales de ácido valproico.

"Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations" (Vázquez et al. 2014).

4.3.1 Introducción:

El ácido valproico (VPA), es un ácido graso ramificado de cadena corta que afecta la función del neurotransmisor GABA en el cerebro humano. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la transaminación de GABA (al inhibir la GABA transaminasa) y existe evidencia que aumenta la síntesis y liberación de GABA (Löscher 1999). También se ha visto que el VPA bloquea la compuerta de canales de sodio voltaje dependiente y canales de calcio de tipo T en la zona subtalámica (Ghodke-Puranik et al. 2013). Estos mecanismos provocan que el VPA sea un anticonvulsivante de amplio espectro y se prescribe asimismo para el tratamiento de trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, fobias sociales, dolor neuropático y para la profilaxis y el tratamiento de la migraña (Wadzinski et al. 2007; Haddad et al. 2009).

Tiene una amplia unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (87-95%) y es ampliamente metabolizado en el hígado.

El MTF se lleva a cabo comúnmente utilizando concentraciones plasmáticas o séricas de fármaco. Pero como es sabido, esta concentración no suele representar la concentración en el sitio receptor. Solo el fármaco libre puede alcanzar la biofase e interactuar con un receptor para producir un efecto (terapéutico o tóxico). Concentraciones totales de fármaco dependen de la unión a proteínas y este factor juega un papel importante en el control de un medicamento con alta afinidad por la albúmina como es el caso del VPA. Si bien monitorear el fármaco libre sería lo aconsejable, puede insumir tiempo la determinación de droga libre o constituir una metodología más costosa y por lo tanto no ser viable su realización en la práctica de rutina.

Varios estudios han demostrado, que para una cantidad de fármacos que son lipofílicos y no están ionizados a pH salival (por ejemplo carbamazepina y fenitoína), las concentraciones salivales se correlacionan con la concentración de fármaco libre en plasma y por lo tanto reflejan con mayor fidelidad la concentración de fármaco en la biofase (Maldonado et al. 2008; Ibarra et al. 2010). Si la difusión del fármaco en la saliva es solo pasiva, los factores involucrados en la excreción de drogas a este fluido son su lipofilia y el grado de ionización. Este último depende del pKa del fármaco (4,8 para el ácido valproico) y su relación con el pH salival y sanguíneo. Entonces, el VPA está más ionizado en el plasma que en la saliva, y por lo tanto, se encontrarían concentraciones más bajas en este fluido que aquellas libres en plasma.

El monitoreo de VPA en saliva tiene sus críticas (Monaco et al. 1982; Patsalos y Berry 2013), porque la relación saliva / plasma (S/P) muestra una alta variabilidad. La variabilidad en la unión a proteínas plasmáticas del VPA, diferentes pH salivales y las diferencias en los volúmenes de saliva podrían ser responsables de la variabilidad encontrada (Fagiolino et al. 2013). La variabilidad en la concentración del fármaco en saliva podría verse disminuida mediante el uso de saliva estimulada (masticar parafilm o mediante el uso cristales de ácido cítrico en la lengua) ya que la saliva obtenida se correlacionaría mejor con la concentración libre arterial en vez de que con la venosa. Considerando todo esto la relación S/P tendría que ser más baja que la relación fármaco libre/P. Datos publicados han demostrado una buena correlación entre las concentraciones de de VPA en sangre y en saliva estimulada (Maldonado et al. 2008; Vázquez y Fagiolino 2016). En el apartado de lamotrigina vimos también las ventajas de la utilización de saliva para su monitorización.

Entre los efectos adversos más comunes del VPA se incluyen: irritación gastrointestinal, náuseas, sedación, ganancia de peso y pérdida de cabello; entre los poco frecuentes: vómitos, diarrea, ataxia, disartria y elevación persistente de enzimas hepáticas. Los efectos adversos raros van desde edema, hepatotoxicidad fatal, trombocitopenia reversible, disfunción plaquetaria, alteraciones en la coagulación, pancreatitis hemorrágica y encefalopatía asociada a hiperamonemia (Sadock et al. 2000).

El VPA está disponible comercialmente en nuestro país en formulaciones: de liberación inmediata (LI), liberación retardada (LR), con recubrimiento entérico (dosis dos veces al día), y preparaciones orales de liberación prolongada (LP, para dosificación una vez al día).

Las preparaciones de liberación convencionales (LI y LR) son fácilmente absorbidas y alcanzan una concentración plasmática máxima de 1 a 4 horas mostrando importantes fluctuaciones pico-valle. A diferencia de las formulaciones LP se absorben en gran medida en el yeyuno y se necesita de 3 a 5 horas o más para alcanzar los niveles plasmáticos máximos.

El principal problema para el uso de la formulación LP fue que en el momento del estudio estaba comercializada en nuestro país una LP que necesitaba ser administrada en una dosis diaria mayor debido a una pérdida de biodisponibilidad (Dutta et al. 2002). Esto se debía a que el VPA era llevado a zonas intestinales menos favorables para ser absorbido (pH más alcalino) y a estos pH predomina la forma ionizada. En el mercado internacional el medicamento innovador LP (DEPAKOTE ER [extended release], con denominación regional VALCOTE ER) ha entrado en desuso

en virtud de la dificultosa transición posológica entre LI o LR y la LP mencionada, con una pérdida de la biodisponibilidad por parte de la presentación con liberación prolongada. En nuestro mercado, está disponible un producto de liberación prolongada para ser administrado cada 12 horas (DI-DPA LP).

4.3.2 Objetivo.

En este estudio se realizó una experiencia de intercambiabilidad de marcas comerciales de distinta liberación de VPA de nuestro mercado en una paciente de la Policlínica del H.V. con el propósito de estudiar si se mantiene la eficacia y seguridad cuando se intercambian estas marcas en el escenario clínico.

4.3.3 Metodología.

Breve resumen de la situación clínica: Paciente de sexo femenino con trastorno bipolar en tratamiento con VPA 1500mg día, dividido en dos tomas (1000mg por la mañana y 500mg por la noche).

Muestreo y análisis químico:

El ensayo se basó en la comparación de los perfiles de concentración salival versus tiempo de dos marcas comerciales de VPA, Valcote® 500 mg versus DI-DPA LP ® 500 mg acompañada de la valoración clínica y el registro de los efectos secundarios más frecuentes. En la primera fase se valoró la marca comercial Valcote®, medicación que la paciente estaba recibiendo desde hacía más de un año. En la segunda, a los 30 días, se cambió el tratamiento por DI-DPA LP® en igual pauta de dosificación. Los fármacos concomitantes se mantuvieron incambiados durante ambas fases del estudio. Dado que era una paciente en terapia crónica no correspondió realizar un período de lavado farmacológico (washout) entre ambos tratamientos. Las determinaciones de las concentraciones salivales, la valoración clínica y el registro de efectos secundarios se realizaron nuevamente. Para la determinación de las curvas salivales de VPA se recolectaron muestras de saliva tras estimulación con ácido cítrico a las siguientes horas posdosis: 2, 4, 6, 8, 10 y 12. A la paciente se le solicitó que tomara el medicamento deglutiéndolo, sin masticar o moler. Las muestras salivales fueron guardadas en freezer a -20 °C hasta el momento del análisis. Las determinaciones de VPA en saliva se realizaron por un método por HPLC previamente validado con detección ultravioleta-visible (UV-Vis) con modificaciones menores (Amini et al. 2006). A 1,0 mL de saliva como muestra se añadieron 30 µL de

estándar interno ácido octanoico (OCT). Se utilizó una columna Phenomenex Luna CN 5 μm (150 mm \times 4,6 mm) utilizada como fase estacionaria. La fase móvil fue una mezcla de fosfato de potasio monobásico 40 mM pH 3,4 / acetonitrilo (90/10) bombeado con un caudal de 1.5 mL/min. La temperatura de la columna se mantuvo a 36° C, y la detección fue a una longitud de onda de 210 nm. En estas condiciones, los tiempos de retención de los analitos fueron 4,9 y 6,8 min para VPA y OCT, respectivamente. El método de HPLC fue lineal entre 1,1 mg / L y 11 mg/L para VPA en saliva. Precisiones intra e interdía expresadas por coeficiente de variación (CV) para concentraciones bajas, intermedias, y altas estuvieron por debajo del 15%. La exactitud en los mismos niveles de concentración estaba dentro del 92 y 108%. La concentración de amoníaco fue determinada en un Hitachi 911 Automatic Analyser, Roche Laboratories.

Análisis farmacocinético:

En las curvas de concentraciones salivales versus tiempo de ambos medicamentos se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

C_{maxss}: Concentración máxima de estado estacionario

C_{minss}: Concentración mínima de estado estacionario

T_{maxss}: Tiempo de máxima concentración en estado estacionario.

AUC_{ss}[0-T]: Área bajo la curva desde 0 hasta T (siendo T el intervalo de administración)

C_{mediass}: Concentración media de estado estacionario [=AUC_{ss}[0-T]/T]

PTF: Fluctuación pico-valle [= (C_{maxss}-C_{minss})*100/C_{mediass}].

Este estudio fue aprobado por Comité de Ética y la paciente firmó consentimiento informado.

4.3.4 Resultados.

La Figura 1 muestra las dos curvas salivales obtenidas luego de la toma de la mañana (1000mg) de una formulación LR y LP en el mismo paciente, la siguiente toma fue a las 12 horas. La curva azul es para la formulación LR y la roja es para la formulación LP.

La Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos para ambas formulaciones así como el nivel de amoníaco. Como se puede observar de la tabla, el AUC para ambas formulaciones es similar, no así el PTF (98,7 y 68,9 para VPA LR y VPA LP

respectivamente). Esto último era de esperar ya que lo que se busca con una formulación LP es una menor oscilación pico- valle.

El nivel de amoníaco en sangre después de la formulación LR de VPA fue 143 µg/dL y 54 µg/dL con la formulación LP (rango normal de amoníaco en sangre: 25-94 µg /dL). Los valores de albúmina, y el resto de los controles paraclínicos (enzimas hepáticas, factores de coagulación, etc) estaban dentro de los rangos normales en ambas oportunidades.

Figura 1. Niveles salivales de VPA en función del tiempo para VPA LR (curva azul) y para VPA LP (curva roja)

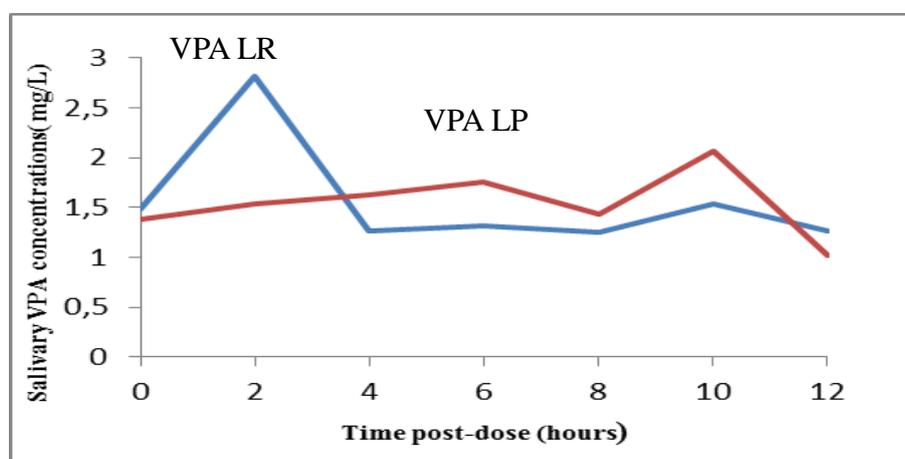


Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos y niveles de amonio para las formulaciones Valcote DR® (VPA LR) y DI-DPA LP® (VPA LP)

Parámetros farmacocinéticos	VPA LR	VPA LP
Cmáxss (mg/L)	2,82	2,06
Cmínss (mg/L)	1,25	1,02
Tmáxss (hs)	2	10
AUC 0-12(mg.h/L)	19,1	18,1
Cmediass(mg/L)	1,59	1,51
PTF	98,7	68,9
Niveles de amonio (µg/dL)	143	54

Desde el punto de vista de la efectividad ambas formulaciones tuvieron la misma respuesta evaluada por el médico psiquiatra. El único aspecto desde el punto de vista de la seguridad que estuvo afectado durante ambos tratamientos fue la hiperamonemia, que con el tratamiento convencional estaba por encima de los valores normales y con la presentación de liberación prolongada esos valores quedaron dentro del rango normal.

4.3.5 Discusión.

Se conocen al menos 3 rutas de metabolismo de VPA en humanos: glucuronidación, β -oxidación mitocondrial (ambas consideradas rutas principales que representan el 50% y el 40% de la dosis respectivamente), y ω -oxidación (considerada una ruta menor, aproximadamente 10%) pero conduciendo, esta última, a la formación de un metabolito tóxico (4-en-VPA) (Ghodke-Puranik et al. 2013). El VPA atraviesa la membrana de las mitocondrias del hígado a través de una facilitación mediada por carnitina. Esta vía consiste en varios pasos hasta que se forma la valproilcarnitina y en la matriz mitocondrial se convierte en valproilCoA, capaz de entrar en el proceso de β -oxidación. Sin embargo, la terapia con VPA a dosis altas o a largo plazo o una ingesta de VPA aguda inducen la depleción de carnitina y esto podría aumentar la ruta de ω -oxidación con una mayor concentración de 4-en-VPA (Ohtani et al. 1982). Este hecho podría dar como resultado una eliminación incorrecta de amonio a través del ciclo de la urea. Los metabolitos tóxicos de VPA, dentro de los cuales se encuentra el 4-en-VPA, producen la inhibición de la carbamoil fosfato sintetasa (CPS), que cataliza la conversión de amoníaco en carbamoil fosfato en el primer paso del ciclo de la urea (Mehndiratta et al. 2008). Por otra parte, el deterioro de la vía β -oxidación produce agotamiento de acetil-CoA que conduce a una síntesis disminuida de ácido N-acetil glutámico, un activador alostérico de CPS. En conjunto, estas acciones proporcionan la base para el desarrollo de la hiperamonemia que podría conducir a encefalopatía. Los síntomas por hiperamonemia (convulsiones o disfunciones neurológicas) son difíciles de diferenciar de la patología misma (epilepsia o trastorno bipolar) y se pueden diagnosticar erróneamente como falla terapéutica en lugar de una reacción adversa provocada por VPA. Los síntomas en el SNC pueden variar desde somnolencia leve y confusión, a una encefalopatía significativa y coma resultante de edema cerebral. El exceso de amoníaco es tóxico para el SNC. Como el cerebro no produce urea a partir del amoníaco, su eliminación se basa casi exclusivamente en la glutamina sintetasa, básicamente localizada en astrocitos. El metabolismo del amoníaco a glutamina es necesario pero es seguido por un trastorno osmótico en el cerebro, una disfunción mitocondrial con estrés oxidativo y alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el cerebro. El flujo sanguíneo cerebral también está alterado e influye fuertemente en el desarrollo de edema cerebral e hipertensión intracraneal (Benarroch 2005; Gerstner et al. 2006; Vázquez et al. 2010, 2013). Además, el amoníaco puede aumentar los niveles de glutamato (Segura-Bruna et al. 2006) que resultan en la activación de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta es probablemente la causa de las convulsiones.

La deficiencia de carnitina también podría causar en pacientes en tratamientos con VPA, un deterioro de la oxidación de otros ácidos grasos lo que podría conducir a obesidad y trastornos de los lípidos (Hoppel 2003).

Podemos decir que la hiperamonemia asintomática es más frecuente de lo se podría suponer y es un efecto adverso concentración- dependiente que quizás cuando se realiza el MTF a predosis la concentración encontrada caiga dentro del rango terapéutico en plasma referenciado para VPA (50-100 mg/L), pero la $C_{max_{ss}}$ sea alta y responsable de ese efecto. Esto queda demostrado pues al cambiar a una formulación LP el nivel de amoníaco vuelve a la normalidad.

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares para ambas formulaciones por lo tanto no existe una pérdida de la biodisponibilidad por parte de la formulación LP. Según la psiquiatra tratante, no se presentaron diferencias en las respuestas a ambos tratamientos.

4.3.6 Conclusión.

Debido a la significativa disminución de la fluctuación pico-valle de los niveles de VPA tras la administración de la formulación de liberación prolongada, los efectos adversos concentración-dependiente, como lo es la hiperamonemia, pueden ser evitados sin pérdida de la biodisponibilidad. Aunque son necesarios más estudios para concluir que la formulación LP es más segura, con un número mayor de pacientes, es un hallazgo prometedor para dar una alternativa terapéutica a este problema.

Asimismo, se sugiere el seguimiento de los niveles de amoníaco en un tratamiento con VPA.

4.4 Intercambiabilidad de marcas comerciales de clozapina.

Se realizó un capítulo especial para clozapina, [capítulo 6](#), donde se presenta una experiencia de intercambiabilidad en el escenario clínico con dos marcas comerciales de clozapina.

Capítulo V. Plantas medicinales y su posible implicancia en la respuesta terapéutica.

Consumption of medicinal plants by the psychiatric population in Uruguay and their possible interactions with the most frequently prescribed medication (Maldonado et al. 2016).

5.1 Introducción.

Durante siglos, antes de la llegada de la medicina científica moderna, las plantas medicinales (PM) fueron utilizadas por muchas culturas para tratar una amplia variedad de dolencias (Spiteri Staines 2011). La Industria Farmacéutica tomó este conocimiento tradicional y lo ha utilizado para sintetizar y elaborar medicamentos, que se usan actualmente en las terapias convencionales.

Las PM se definen comúnmente como productos de origen vegetal utilizados para mantener o mejorar la salud. Aunque la estimación de la tasa de consumo es difícil de cuantificar, el uso de PM concomitantemente con tratamientos farmacológicos no es insignificante (Baxter et al. 2013). Sin embargo, este mercado no tiene una regulación precisa en cuantos a su venta y controles de calidad.

El origen natural de las PM puede conducir a una falsa percepción sobre su seguridad (Baxter et al. 2013) y esto a conceptos erróneos en su uso en poblaciones vulnerables como niños, mujeres embarazadas y ancianos. A pesar de presentar un amplio rango terapéutico, las PM no están exentas de efectos adversos e interacciones. En la medida de lo posible debería existir una evaluación respecto a su seguridad y efectividad de manera similar que se realiza con los medicamentos (Kupiec y Raj 2005). Se han referenciado intoxicaciones graves con PM, especialmente asociadas con la automedicación y falta de conocimiento de las interacciones con patologías y medicamentos (Vanaclocha y Folcara 2003).

El manejo de la información es una de las principales preocupaciones con respecto a este tema dado que una gran mayoría de los pacientes reciben información de interlocutores no calificados (amigos y familia) en lugar de profesionales de la salud.

La Fitovigilancia consiste en la supervisión de los efectos e interacciones medicamentosas como consecuencia del uso de medicamentos, alimentos o suplementos a base de hierbas medicinales. Hoy en día, la Fitovigilancia no está muy extendida a nivel mundial aunque es obligatorio en algunos países de Europa (Lehmann y Pabst 2016). Al ser generalmente una mezcla compleja de varios productos bioactivos, las PM ponen a los investigadores en una posición desalentadora porque las acciones farmacológicas dependen de varios fitoquímicos con acciones sinérgicas y antagonistas que tienen lugar incluso en la misma PM (Vanaclocha y Folcara 2003). Por lo tanto, es difícil de evaluar la contribución exacta de cada ingrediente activo a la actividad total, incluyendo posibles interacciones con los tratamientos farmacológicos convencionales. Incluso la misma PM cosechada en diferentes lugares o en diferentes estaciones puede diferir en composición, y así en acción. Por otro lado, no todas las personas responden uniformemente a una PM. Como los tratamientos convencionales con medicamentos, diferentes factores pueden contribuir a la heterogeneidad de la respuesta: la genética, el sexo, la función hepática y renal, comorbilidades, la dieta y la edad entre otros (Baxter et al. 2013). La OMS ha publicado un conjunto de directrices para las autoridades sanitarias de manera que los consumidores tengan acceso a información y herramientas que permitan tener tratamientos adecuados, seguros y eficaces (WHO 2004). Aunque las pautas no pueden compensar una posible falta de calidad de algunos productos o prácticas inadecuadas, pueden ayudar a los gobiernos a educar a los consumidores sobre cómo obtener el beneficio máximo de las PM y reducir sus riesgos al mínimo (WHO 2004).

A pesar de lo expuesto anteriormente, su uso no debe estar totalmente desanimado, debido al hecho de que en ciertos casos puede ser adecuado su utilización e incluso representar en ocasiones la única alternativa a la medicina convencional.

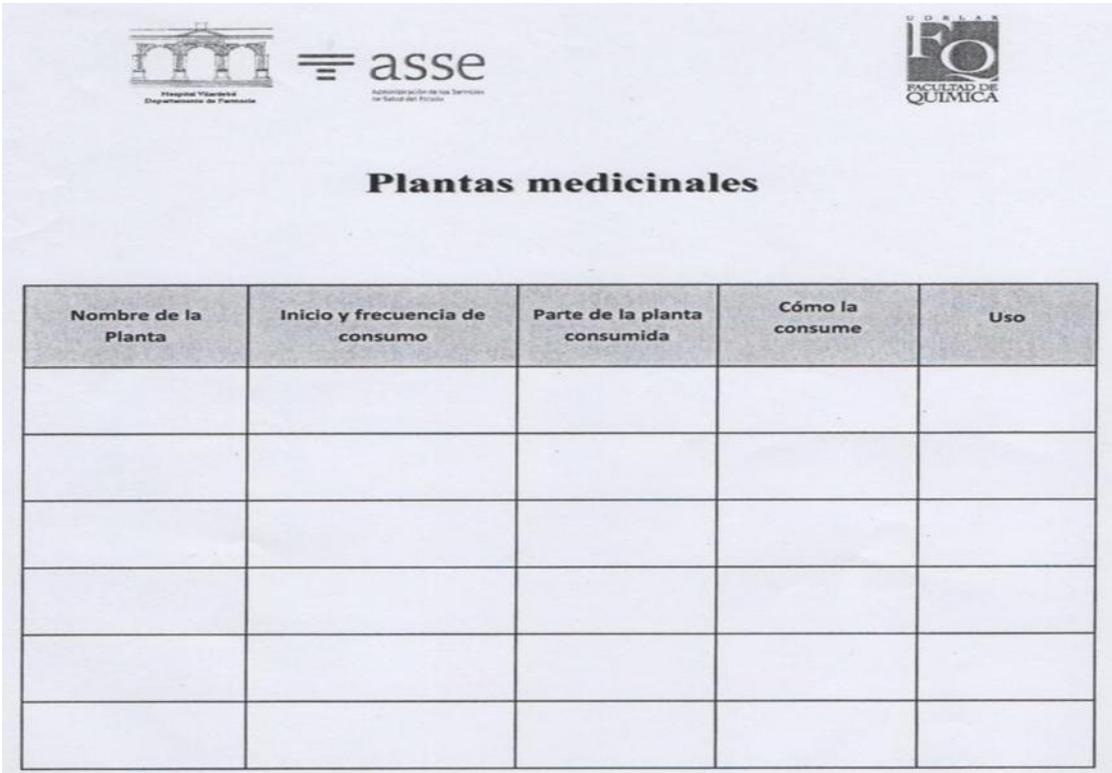
La polifarmacia acompañada por el uso de PM en pacientes psiquiátricos puede exponer a este tipo de pacientes a un riesgo mayor de sufrir interacciones con los tratamientos farmacológicos.

El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio para anticipar las posibles interacciones entre las PM más utilizados por los pacientes ambulatorios del H.V. y los medicamentos más prescritos.

5.2 Metodología.

Durante los meses de mayo y junio de 2013 se realizaron entrevistas puntuales a pacientes ambulatorios adultos que retiraban medicación en la Farmacia del H.V. utilizando una ficha de consumo de plantas medicinales elaborada para este fin (*). Se estudiaron posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los doce fármacos más utilizados por los pacientes (quetiapina, litio, flunitrazepam, sertralina, clonazepam, levomepromazina, haloperidol, ácido valproico, olanzapina, fluoxetina, risperidona y clozapina) y las plantas más consumidas por los mismos.

(*) Ficha de consumo:



Logo H.V. Hospital Valenciano Departamento de Farmacia

Logo asse Administración de los Servicios de Salud del Estado

Logo FO FACULTAD DE QUÍMICA

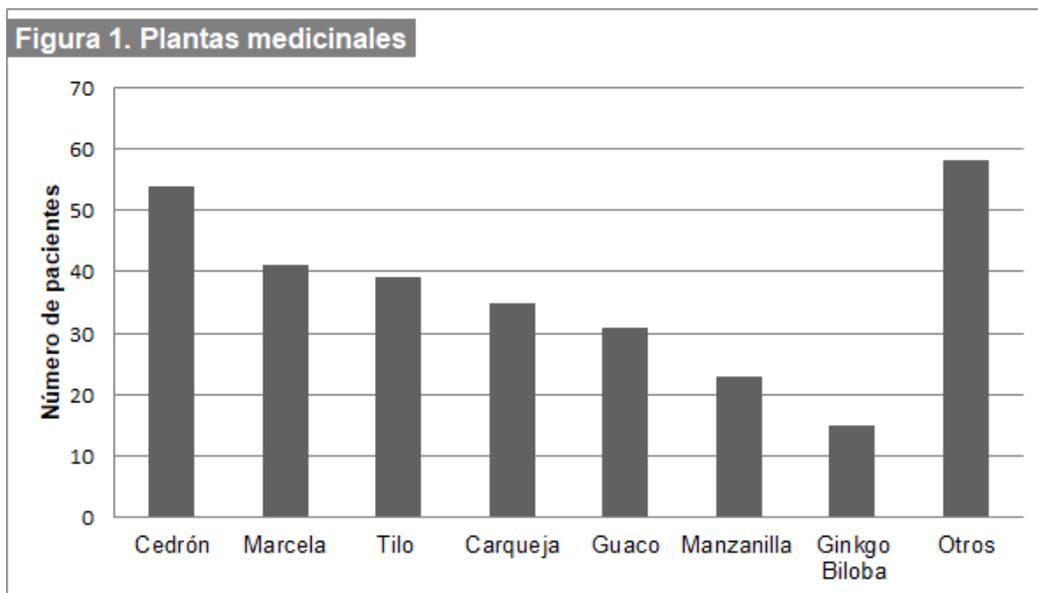
Plantas medicinales

Nombre de la Planta	Inicio y frecuencia de consumo	Parte de la planta consumida	Cómo la consume	Uso

Para ello, se realizó una investigación bibliográfica para identificar los componentes relevantes de las plantas consumidas y las posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con los fármacos anteriormente mencionados. Este estudio fue autorizado por el Comité de ética del H.V..

5.3 Resultados.

Un total de 215 pacientes fueron entrevistados. 66% de los pacientes entrevistados (143) estaban usando PM. Entre ellos, el 17% de los consumidores usaban dos o más plantas todos los días, el 31% usó una PM todos los días y el 18% restante había consumido una PM al menos una vez durante el período estudiado. La planta más consumida fue *Aloysia citriodora* (cedrón), seguida de *Achyrocline satureioides* (marcela), *Tilia platyphyllos* (tilo), *Baccharis trimera* (carqueja), *Mikania laevigata* (guaco) y *Matricaria chamomilla* (manzanilla) como se muestra en la figura 1. Si bien el *Ginkgo Biloba* y el *Hypericum Perforatum* no resultaron de las PM más consumidas por los entrevistados, las mismas presentan numerosas interacciones con los fármacos en estudio y son componentes de algunas de las yerbas medicinales que sí son de las más utilizadas. Como se puede observar en la figura 2, la infusión (té y mate) fue la forma más común de preparación de las PM. La figura 3 muestra los diferentes tipos de yerbas medicinales que son consumidas por los pacientes.



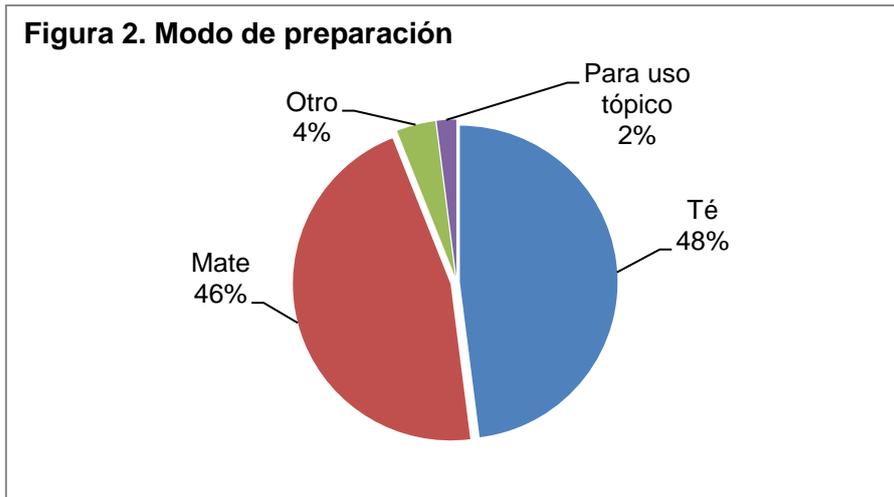
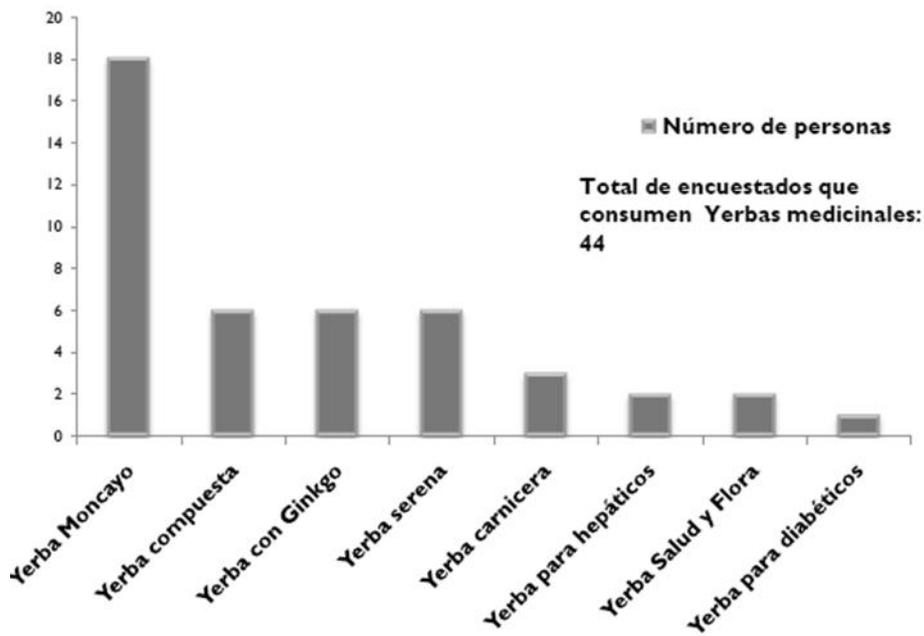


Figura 3: Tipo de yerba consumida por los pacientes.



La figura 3 muestra los distintos tipos de yerbas medicinales consumidas. Se entiende por yerba medicinal, la yerba mate adicionada de hierbas medicinales.

5.4 Discusión.

La mayoría de los pacientes psiquiátricos consumen PMs. Aún así se cree que este porcentaje (66%) está subestimado, ya que en algunos casos, los entrevistados interpretaban erróneamente PM, como droga de abuso y negaban su consumo.

Asimismo, se observa que el promedio de plantas consumidas por persona es elevado, contribuyendo esto a un aumento en la probabilidad de presentar efectos adversos o interacciones a causa de las mismas. Adicionalmente, la frecuencia de consumo entre los entrevistados es sumamente alta, si bien un 52% las consumen esporádicamente, un 31% consumen por lo menos una PM todos los días.

Estos resultados concuerdan con la tendencia que se ha estado observando a nivel mundial, de incremento en el uso de PMs. Como se mencionó anteriormente, este aumento en el consumo puede deberse a la percepción de la población sobre la inocuidad y seguridad de productos de origen natural. Este concepto se vio reflejado en las diferentes respuestas de los encuestados durante la investigación realizada, donde algunos fomentaban su uso a pesar de que su médico lo desaconsejaba. Incluso algunos pacientes admitían el haber abandonado la terapia indicada por el médico, sustituyéndola por una terapia "natural". En contraposición, algunos pacientes referenciaban que el uso de PMs les ocasionaba mareos o descensos notables de presión que no les permitían continuar su consumo. Esta observación apoya el concepto de que si bien el consumo de las mismas puede ser beneficioso en algunos casos, puede implicar riesgos asociados.

Nuestro país tiene profundas raíces tradicionales con respecto al uso de PM en infusiones. El modo de la preparación de tales infusiones no difiere de otros países latinoamericanos.

En general, los pacientes tenían un buen conocimiento de las propiedades de cada PM consumida: *Aloysia citriodora* era utilizada principalmente por su sabor, pero algunos pacientes también señalaron que tiene propiedades digestivas y ser beneficiosa para el corazón. *Achyrocline satureioides* y *Baccharis trimera* las usaban debido a sus propiedades digestivas y hepatoprotectoras. *Tilia platyphyllos* se consumía, en la gran mayoría de los casos, como tranquilizante, el *Ginkgo Biloba* para trastornos en la memoria y el *Hypericum Perforatum*, como antidepresivo. *Mikania laevigata* se utilizó para tratar la bronquitis, el asma y la tos y la *Matricaria chamomilla* fue utilizada principalmente para conciliación del sueño y por sus propiedades antiinflamatorias.

Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas han sido referenciadas para varios componentes de las PM estudiadas. El limoneno, que está presente en dos de las PM estudiadas, *Aloysia citriodora* y *Achyrocline satureioides* (Alonso 1998), tendría efectos antidepresivos produciendo un aumento en neurotransmisores tales como serotonina y dopamina en el cerebro (Komori et al. 1995). Se ha demostrado que la dispersión en el ambiente de limoneno produce una disminución de síntomas depresivos en pacientes hospitalizados (Russo 2011). Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) como sertralina y fluoxetina producen un aumento de serotonina en la hendidura sináptica, pudiendo haber un efecto sinergizante si se consume concomitantemente alguna planta que presente limoneno. Esto último puede causar la aparición del síndrome de serotonina que se caracteriza por la presencia de disfunción autonómica, deterioro neuromuscular y alteraciones en el estado mental de los pacientes (Ciraulo et al. 2011).

Otro factor que debe tomarse en cuenta es la posibilidad de sufrir alteraciones en la agregación plaquetaria debido a la inhibición de recaptación de serotonina en plaquetas (De Abajo et al. 2006; Opatrny et al. 2008). Teniendo en cuenta que los ISRS constituyen un grupo de fármacos ampliamente prescritos y que la serotonina, como se mencionó anteriormente, participa en la agregación plaquetaria, el efecto que el *Ginkgo biloba* ejerce en la coagulación, inhibiendo el factor de activación plaquetaria (PAF), expondría a los pacientes a un mayor riesgo de trastornos de la coagulación (Ryu et al. 2009).

Tanto la *Mikania laevigata* como la *Matricaria chamomilla* son ricas en contenido de cumarina (Singer et al. 1999; Biavatti et al. 2004). La cumarina tiene efecto anticoagulante y por lo tanto un mayor riesgo de sangrado con uso simultáneo de ISRS (Schalekamp et al. 2008).

Como la *Aloysia citriodora* y la *Achyrocline satureioides* pueden producir un aumento de serotonina y dopamina, el uso concomitante con antipsicóticos antagonistas de los receptores dopaminérgicos y/o serotoninérgicos como risperidona, quetiapina, levomepromazina, olanzapina, clozapina, haloperidol puede resultar en una pérdida de eficacia de los mismos.

La hiperforina ha demostrado recientemente ser un importante componente antidepresivo en el extracto de *Hypericum perforatum* también conocido como St John's Wort (Hierba de San Juan). Esta hierba Inhibe, al igual que los antidepresivos convencionales, la recaptación neuronal de serotonina y dopamina, pudiendo sinergizar el mecanismo de acción de fluoxetina y la sertralina (Biber et al. 1998; Laakmann et al. 1998; Singer et al. 1999; Maidment 2000). El linalol, uno de los

componentes de *Aloysia citriodora*, tiene propiedades inhibitoras sobre la actividad del glutamato, ejerciendo así una actividad anticonvulsiva. Asimismo, la modulación de este neurotransmisor tiene como consecuencia efectos sedantes y ansiolíticos. Estos efectos pueden producir una sinergia con la acción del VPA y BDZ (Elisabetsky et al. 1999; Brum et al. 2001; de Sousa et al. 2010).

Tilia platyphyllos también tiene propiedades sedantes, que pueden potenciar los efectos depresores de los ansiolíticos e hipnóticos en el SNC. Este efecto puede estar conectado a un flavonoide llamado kaempferol, que exhibe actividad agonista del receptor del ácido gamma amino butírico (GABA), similar a la de las BDZ como clonazepam y flunitrazepam (Grundmann et al. 2009; Aguirre-Hernández et al. 2016). La *Matricaria chamomilla* también ejerce un efecto ansiolítico (Archana et al. 2013). Los flavonoides como la quercetina y la escoparona (furano cumarinas), componentes de *Aloysia citriodora* y *Achyrocline satureioides*, son inhibidores de las isoenzimas CYP1A2 y CYP3A4 (Chen et al. 2009). *Achyrocline satureioides* tiene otro constituyente llamado luteolina que también es un inhibidor de la CYP3A4. (Quintieri et al. 2008) Clozapina, haloperidol y olanzapina son sustratos de CYP1A2 mientras que la quetiapina, flunitrazepam, levomepromazina, clonazepam, haloperidol, clozapina y risperidona son sustratos de la isoenzima CYP3A4. Como resultado, *Aloysia citriodora* y *Achyrocline satureioides* podrían incidir sobre la quetiapina, olanzapina, haloperidol, clozapina, risperidona y levomepromazina. Por un lado estas PM aumentan los niveles de serotonina y dopamina antagonizando los efectos de los fármacos antipsicóticos pero, por otro lado inhiben el metabolismo de estas drogas, aumentando su concentración sanguínea. El resultado final de estas interacciones es difícil de predecir y dependerá del mecanismo que prevalezca (Kudo y Ishizaki 1999; Urichuk et al. 2008).

Tanto el *Ginkgo biloba* como el *Hypericum perforatum* tienen componentes que inhiben o inducen algunos isoenzimas del sistema del citocromo P450, interfiriendo así con el metabolismo de varios fármacos. El *Ginkgo biloba* tiene una actividad bifásica en la CYP2D6 (inhibidor en concentraciones más bajas e inductor en concentraciones superiores) (Hellum et al. 2007). Esta isoenzima está implicada en el metabolismo de clozapina, olanzapina, haloperidol, fluoxetina, sertralina y risperidona. El *Ginkgo biloba* también inhibe la CYP1A2 cuyos sustratos fueron mencionados antes, mientras que induce la CYP2C19 (Yin et al. 2004), responsable del metabolismo de flunitrazepam y clonazepam.

El *Hypericum perforatum*, por el contrario, induce la actividad de CYP1A2 y CYP3A4 (Markowitz et al. 2003; Wenk et al. 2004). Estas dos PM así como otras que

contienen quercetina interfieren con la actividad de la P-glicoproteína (P-gp)(Zhou et al. 2004b, 2004a), transportador de eflujo presente en diversas áreas del organismo como el tracto gastrointestinal, el miocardio y la barrera hematoencefálica. La modulación de la actividad de la P-gp y de su expresión por componentes de PM puede alterar la absorción y biodisponibilidad de fármacos que son sustratos de P-gp como por ejemplo la clozapina, risperidona y quetiapina (Van Strater y Bogers 2012). La actividad de CYP1A2 es sensible a la inhibición por *Matricaria chamomilla*. La manzanilla es solo un inhibidor débil de la CYP2C9 (Segal y Pilote 2006).

Con respecto al litio, los diuréticos elevan los niveles plasmáticos del mismo entre un 30% a 50% ya que ocasionan depleción de sodio, lo que disminuye su eliminación. *Tilia platyphyllos* y *Baccharis trimera* exhiben propiedades diuréticas (Abad y Bermejo 2007), y esto puede conducir a niveles séricos de litio potencialmente tóxicos (Timmer y Sands 1999).

La Tabla 1 resume las interacciones potenciales entre las PM y los fármacos estudiados.

Fármaco	Planta Medicinal	Posible interacción
Clonazepam, flunitrazepam	Tilia platyphyllos Matricaria chamomilla	Potencial efecto sedativo sobre el SNC
	Aloysia citriodora Achyrocline satureioides	Aumento de las concentraciones debido a la inhibición del metabolismo
	Hypericum perforatum Ginkgo Biloba	Disminución de las concentraciones debido a la inducción del metabolismo.
Quetiapina, levomepromazina	Achyrocline satureioides Aloysia citriodora	Aumento de las concentraciones por inhibición del metabolismo o disminución de la eficacia debido a un efecto antagónico.
	Hypericum perforatum	Disminución de las concentraciones debido a la inducción del metabolismo.

Fármaco	Planta Medicinal	Posible Interacción
Risperidona	Achyrocline satureioides Aloysia citriodora	Disminución de la eficacia debido a un efecto antagónico, y aumenta las concentraciones por inhibición del metabolismo
	Hypericum perforatum	Disminución de las concentraciones debido a la inducción del metabolismo.
	Ginkgo Biloba	Aumento de las concentraciones debido a la inhibición del metabolismo
Haloperidol, clozapina, olanzapina	Achyrocline satureioides Aloysia citriodora	Aumento de las concentraciones por inhibición del metabolismo o disminución de la eficacia debido a un efecto antagónico.
	Hypericum perforatum Ginkgo Biloba	Disminución de las concentraciones debido a la inducción del metabolismo.
	Matricaria chamomilla	Aumento de las concentraciones debido a la inhibición del metabolismo
	Ginkgo Biloba	Aumento de las concentraciones debido a la inhibición del metabolismo
Fluoxetina, sertralina	Achyrocline satureioides Aloysia citriodora	Efecto sinérgico
	Hypericum perforatum	Efecto sinérgico (mayor incidencia) o disminución de las concentraciones debido a inducción del metabolismo.
	Mikania laevigata Matricaria chamomilla	Aumento del riesgo de sangrado
	Ginkgo Biloba	Aumento de las concentraciones por inhibición del metabolismo, aumento del riesgo de sangrado
Litio	Tilia platyphyllos Baccharis trímpera	Aumento de las concentraciones debido a la disminución en la excreción renal
Ácido valproico	Aloysia citriodora	Efecto anticonvulsivante sinérgico.

En comparación con los tratamientos convencionales, la información sobre la seguridad de las PM es limitada. Existe escasa documentación sobre la toxicidad a largo plazo de las mismas. Además, no existe una buena comunicación entre pacientes y médicos sobre el consumo de PM. Por un lado, los pacientes creen que las plantas no interfieren con los medicamentos convencionales y comorbilidades, y por otro, los profesionales de la salud rara vez incluyen el uso de PM en el cuestionario realizado durante la consulta.

Además, los profesionales de la salud rara vez son conscientes de las propiedades de las PM y su posible efectos y / o interacciones.

5.5 Conclusiones.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto un alto del consumo de PM que se observa en diversos países. La problemática radica en la falta de información de los consumidores y el personal de salud, respecto a la seguridad de las mismas. Se constató en la bibliografía la posibilidad de interacciones con las PM más consumidas por los pacientes en tratamiento con los fármacos estudiados. Es necesario informar la importancia del reporte del consumo de PM y fomentar la comunicación entre pacientes y personal de salud. La educación y reglamentación en esta materia es vital para lograr su uso racional, maximizando así los beneficios asociados a su consumo y minimizando los riesgos.

En el capítulo 6 se detallan otros factores pueden influir en la respuesta para el caso de clozapina.

Capítulo VI. Clozapina.

6.1 Introducción.

6.1.1 Historia.

En 1958 la empresa suiza Wander AG sintetiza un grupo de compuesto tricíclicos similares basados en la estructura de la imipramina, que se describen como "antidepresivos tricíclicos, pero con propiedades neurolépticas" (Hippius 1999). Uno de estos productos fue la clozapina descubierta por Huzinker y colaboradores, que fue patentada en 1960. Los estudios en animales indicaban un mecanismo de acción similar a la clorpromazina, con algunas diferencias: no causaba catalepsia y parecía que aumentaba el umbral al dolor. Los primeros ensayos realizados en seres humanos en 1962 no demostraron que la clozapina (CZP) tuviera un efecto antipsicótico eficaz.

Dos ensayos más se realizaron entre 1965 y 1966 cuando se le ofreció la utilización de CZP al grupo del alemán Hanns Hippius. Las conclusiones de esos ensayos era que la clozapina parecería tener un efecto bastante diferente al de otros antipsicóticos ya que no causaba efectos secundarios incapacitantes. A finales de 1966 cerca de 100 sujetos estaban tratados con CZP. Avanzaron los estudios y en 1967 la empresa Wander AG fue adquirida por Sandoz LTD.

Debido a sus pocos efectos extrapiramidales, la CZP no era tenida en cuenta como un buen antipsicótico, ya que este efecto estaba relacionado directamente con un buen poder antipsicótico. *".....We discovered to our surprise that clozapine, in contrast to all other compounds, had no extrapyramidal effects despite being a fully effective antipsychotic. This finding was almost unbelievable, because at that time it was a part of psychopharmacological dogma that extrapyramidal effects went in tandem with antipsychotic efficacy....."* (Hippius 1999).

Hasta esa época la hipótesis planteada por Bobon y Janssen era que el efecto cataléptico de las butirofenonas era indispensable para un buen tratamiento neuroléptico (Janssen 1970).

Luego de varios ensayos realizados por Stille y Hippius, la CZP fue comercializada por Sandoz en Europa durante la década de 1970, bajo el nombre

Leponex®. En esta misma década se inició en EEUU un plan para introducir CZP en el mercado (Crilly 2007).

En estos años se descubrió que comenzar con dosis de 75 mg de CZP producía en los individuos hipotensión ortostática lo que llevó a comenzar los tratamientos con dosis pequeñas y aumentar gradualmente.

En setiembre de 1975 en un estudio finlandés publicado en The Lancet, 18 pacientes sufrieron graves problemas hematológicos cuatro meses después de haber iniciado su tratamiento con CZP, 9 de ellos murieron tras haber desarrollado agranulocitosis (drástica disminución de los granulocitos producidos por la médula ósea) (Idänpään-Heikkilä et al. 1975). Estas muertes en Finlandia sucedieron entre junio y julio de 1975, es así que fue suspendida su comercialización en Finlandia y otros países de Europa por la propia empresa. Para el siguiente número de The Lancet, los científicos de Sandoz respondieron y comunicaron una revisión de todos los posibles incidentes de agranulocitosis con CZP y concluyeron que la incidencia de agranulocitosis era 20 veces más frecuente en la población de Finlandia (Griffith y Saameli 1975). Un análisis más exhaustivo de los casos de agranulocitosis en Finlandia encontró que los mismos sucedieron en los primeros 3 meses de tratamiento, todas las muertes fueron por infecciones debidas a la agranulocitosis, y la CZP no fue discontinuada. Estudiaron posibles implicancias genéticas, ambientales, problemas en los lotes de fabricación de Leponex®, sin resultados importantes. El resultado fue la implementación de controles obligatorios con el uso de CZP, medida propuesta por la propia empresa (Amsler et al. 1977). Debido a la presión de muchos psiquiatras al tener que suspender tratamientos exitosos por alternativas que no lo eran tanto, algunos países decidieron utilizar nuevamente CZP bajo una estricta monitorización.

El ingreso de CZP al mercado farmacéutico estadounidense no fue sencillo. El nombre comercial elegido fue Clozaril® a diferencia del resto del mundo que utilizaba Leponex®. La FDA solicitó a Sandoz un estudio clínico para demostrar su beneficio pese a los riesgos de leucopenia. El estudio implicaba que la CZP fuera utilizada en pacientes en los cuales otros tratamientos no hubieran funcionado. Por primera vez la FDA sometía a un medicamento a un estudio de superioridad (le pedía una serie de controles adicionales pero tenía que ser más efectivo). El estudio elaborado por Kane y colaboradores comenzó en 16 lugares en EEUU. duró 6 semanas y fue un estudio doble ciego de: clorpromazina vs CZP (Kane et al. 1988). Los sujetos se estudiaron semanalmente por síntomas, comportamiento, efectos extrapiramidales, convulsiones y agranulocitosis. Los resultados fueron sorprendentes. La CZP no solo demostró

superioridad en la reducción de los síntomas positivos, sino que también demostró una reducción en los síntomas negativos sin precedentes (Kane et al. 1988). Pese a los resultados de mejora de los pacientes tratados con CZP, un punto muy importante que quedaba por definir eran sus problemas de seguridad. Fue así que Sandoz definió un sistema llamado "Clozaril Patient Management System" (CPMS) por el cual se aseguraba que todo paciente en tratamiento con CZP tenía sus controles hematológicos, y no se dispensaba el medicamento si esos estudios paraclínicos presentaban alteraciones. Finalmente Clozaril® ingresó al mercado farmacéutico en 1990 con exclusividad en el mercado hasta 1994. Es así que con estos controles el costo de un tratamiento anual con CZP ascendía a 8900 U\$S (la mitad se debía al CPMS). Este medicamento no estaba incluido en los seguros de salud y un tribunal federal encontró que tanto el fabricante como los Estados de EEUU estaban en falta y solicitó un mayor acceso a CZP y su necesaria monitorización (Crilly 2007). A partir de 2015 la FDA puso en funcionamiento un registro para monitorizar todos los pacientes en tratamiento con CZP (FDA 2015).

En Uruguay, en el año 2014, se decide incluir a la CZP dentro de los medicamentos a los cuales es necesario realizar Farmacovigilancia activa. Es decir, existe un consentimiento informado para los pacientes y una declaración jurada del médico tratante (MSP 2014).

6.1.2 Mecanismo de acción.

CZP es un derivado dibenzodiazepínico que tiene una alta afinidad por varios receptores en el cerebro. Posee actividad antidopaminérgica y antiserotoninérgica y también es un potente antagonista adrenérgico, histaminérgico y de receptores muscarínicos. Ocupa aproximadamente un 39% a un 56% de los receptores D1 del cerebro (Nordstrom et al. 1995). Tiene una baja afinidad por receptores de dopamina D2 en el cuerpo estriado y alta afinidad por los receptores D4 a diferencia del resto de los antipsicóticos. Ésta podría ser la razón de alta efectividad en la esquizofrenia refractaria (Van Tol et al. 1991).

Estudios clínicos en PET muestran una eficacia antipsicótica para una ocupación de D2 del 60 al 75% y un riesgo mayor de efectos extrapiramidales con una ocupación mayor al 78% (Kapur et al. 2000). En varios estudios con PET mostró una ocupación D2 menor del 63% (Farde et al. 1992; Nordstrom et al. 1995; Kapur et al. 2000).

Tiene poco efecto sobre la secreción de prolactina, y raramente provoca efectos extrapiramidales (Nielsen et al. 2011). Una de las razones postuladas para su

“atipicidad” es su antagonismo del receptor alfa $2A$ (Kalkman et al. 1998). Esta cualidad también ha sido propuesta como una de las razones de su gran eficacia en pacientes resistentes al tratamiento (Reynolds 2004).

Actúa como un agonista parcial de serotonina del receptor 5HT1A lo que se asocia con una mejora en la depresión, ansiedad y síntomas cognitivos negativos. (Gareri et al. 2008). También está descrito una alta afinidad por los receptores de serotonina: 5HT2A, 5-HT2C, 5-HT3C. Existe alguna evidencia de estudios farmacogenéticos del rol del receptor 5HT2A en los síntomas negativos y la respuesta de CZP (Meltzer et al. 1989; Arranz et al. 1998). Meltzer ha propuesto la relación entre 5HT2A/D2 para explicar lo típico y atípico en los antipsicóticos. Para el caso de la CZP es una alta afinidad de 5HT2A y una débil afinidad de D2 (Meltzer et al. 1989). Otra teoría propuesta por Kapur y colaboradores propone una rápida disociación del receptor D2 por parte de los antipsicóticos atípicos a diferencia de los típicos (Kapur y Seeman 2001).

6.1.3 Efectividad.

En esquizofrenia, la resistencia al tratamiento sucede en uno de cada tres pacientes (Agid et al. 2011). Una de las definiciones propuestas como resistencia al tratamiento es: respuesta inadecuada al tratamiento secuencial con al menos dos antipsicóticos diferentes a una dosis, duración, y adherencia adecuada (Taylor et al. 2005; NHI 2009). Algunas de las consecuencias de la resistencia al tratamiento son: disminución en la calidad de vida, aumento de los costos asociados al tratamiento, aumento de las tasa de comorbilidades en comparación con el resto de los pacientes con esquizofrenia (Kennedy et al. 2014).

El perfil de efectos adversos hace que la CZP este subutilizada, dado que datos internacionales estiman que un 30% de los pacientes con esquizofrenia la presentan en su forma resistente y solo un 10% utiliza CZP (Nielsen et al. 2012). Además existe un consenso en lo tardío del inicio del tratamiento con CZP (Howes et al. 2012).

Pese a los riesgos asociados al uso de CZP no existe evidencia que exista un riesgo de mortalidad aumentado debido a su uso. (Walker et al. 1997; Tiihonen et al. 2006, 2009)

La efectividad de CZP fue demostrada por dos estudios independientes: el Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (Lieberman 2005) y el Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drug in Schizophrenia Study (Jones et al. 2006).

Un estudio metaanálisis realizado por Leucht y colaboradores publicado en la revista *The Lancet* compararon 15 antipsicóticos y CZP mostró superioridad tanto en la esquizofrenia resistente como en la no resistente (Kane y Correll 2016).

Una de las propiedades más importantes de la CZP es su poder de prevención de suicidios en pacientes con esquizofrenia (Palmer et al. 2005). El suicidio es la principal causa de muerte en pacientes con esquizofrenia (Chakos et al. 2001). Un estudio en EEUU de 67000 casos mostró que la CZP disminuyó todas las causas de muerte siendo el suicido la primer causa (Asnis et al. 1993; Meltzer et al. 2003). Se ha demostrado una disminución del comportamiento suicida en pacientes resistentes al tratamiento y pacientes con desórdenes esquizoafectivos. Asimismo, la CZP fue superior en disminuir la agresividad de los pacientes (Buckley et al. 1995; Buchanan et al. 2009).

El lugar que ocupa la CZP en el tratamiento de esquizofrenia es expuesto en una revisión de guías internacionales (Heimann Navarra 2015). En el artículo se comunica que la efectividad de CZP está demostrada por varios artículos publicados internacionalmente en pacientes con esquizofrenia resistente. La CZP ha permitido bajar las tasas de suicido, mejorar los problemas cognitivos, mejorar la calidad de vida de los pacientes, por lo tanto un uso más extendido de CZP es considerado una práctica razonable. Se debe ser consciente de los riesgos asociados al tratamiento, pero estos riesgos no deben llegar al punto de entrar en una "clozafobia" (resistencia al uso de CZP) (Cetin 2014).

Además clozapina ha demostrado ser le antipsicótico con mejor perfil en la psicosis de la enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy y en numerosas disquinesias tardías (Meltzer 2012).

6.1.4 Seguridad.

La agranulocitosis es uno de los efectos adversos más graves de los tratamientos con CZP. Aunque su mecanismo no está del todo elucidado, una de las hipótesis plantea una reacción inmunológica (Pisciotta y Konings 1994). La teoría inmunológica podría tener su sustento dado que algunos de los pacientes que sufrieron esta reacción adversa una vez que son re expuestos sufren una reacción más potente y más temprana (Safferman et al. 1992). La hipótesis inmunológica propone que la toxicidad se debe a que uno de los metabolitos de la CZP podría ejercer toxicidad directa sobre los granulocitos e incluso sobre sus mediadores. El mecanismo sería que la enzima mieloperoxidasa, presente en los leucocitos polimorfonucleares podría bioactivar la CZP a un catión radical y luego a un ion nitrito,

tóxico, que se uniría de forma covalente y aceleraría la apoptosis de las células (Fischer et al. 1991; Liu y Uetrecht 1995; Pirmohamed y Park 1997; Williams et al. 2000).

Es controversial la reinstalación de CZP luego de una reacción de este estilo. Sin embargo, algunos estudios proponen que ante determinados casos se debería pensar en una reintroducción del medicamento, dado que la mitad de los pacientes se podrían favorecer de este procedimiento (Dunk et al. 2006).

La incidencia anual de agranulocitosis varía según diferentes estudios publicados: 0,06% (Australia y Argentina), 0,11% (Finlandia), 0,6% (EEUU), y acumulada anual: 0,91% y 0,38% (EEUU), 0,90% (Australia), 0,8% (UK, Irlanda, Korea, Italia) (Honigfeld et al. 1998; Munro et al. 1999; Lahdelma y Appelberg 2012; Drew 2013; Balda et al. 2015). Los asiáticos presentan un riesgo mayor de sufrir agranulocitosis en comparación con los caucásicos (Latif et al. 2011). Un reciente metanálisis publicado comunica que la prevalencia de agranulocitosis se ubica en 0,4% (95% IC 0,3-0,6%) y la muerte en 0,05% (95% IC 0,03-0,09%). (Li et al. 2019)

Algunos autores comunican que las mujeres podrían estar más expuestas a sufrir este efecto adverso (Alvir et al. 1993).

El bloqueo de receptores muscarínicos es responsable de aquellos efectos anticolinérgicos como constipación, sequedad bucal, visión borrosa, incontinencia urinaria y deterioro cognitivo (Haddad y Sharma 2007).

La constipación puede afectar de 14 a 60% de los pacientes, puede ocurrir en cualquier etapa del tratamiento y también puede estar relacionado con la dosis aunque el mayor riesgo está referenciado en los primeros 4 meses del tratamiento (Palmer et al. 2008; Rege y Lafferty 2008).

La sialorrea ocurre en la mayoría de los pacientes con esta terapia y se intensifica durante la noche. La causa de hipersalivación no es clara, se cree que está asociada a un mecanismo agonista de receptores muscarínicos M4, y antagonismo alfa y una inhibición del reflejo de deglución. Puede ser apaleado, cuando es posible, con la reducción de la dosis (Guith 1996; Davydov y Botts 2000).

La incontinencia urinaria ha sido asociada al tratamiento con CZP, con un riesgo superior al 40% comparado al tratamiento con otros antipsicóticos (Fuller et al. 1996).

Una revisión de estudios comunica un problema frecuente de sedación y confusión asociado al tratamiento con CZP (Musser y Akil 1996).

Su gran afinidad por receptores de histamina H1 explica sus grandes efectos sedativos y el bloqueo de los receptores alfa1 adrenérgicos producen hipotensión ortostática,

taquicardia refleja y sedación (Gareri et al. 2008). Pacientes ancianos son más vulnerables a hipotensión ortostática. La hipotensión ortostática y sedación son las razones de que generalmente la mayor cantidad de dosis se administra durante la noche, de manera de disminuir las posibilidades de caídas. Durante las primeras 4 semanas de tratamiento es cuando existe el mayor riesgo de taquicardia y puede ser un efecto transitorio. De mantenerse puede producir miocarditis que puede terminar en fallo cardíaco (Lieberman 1998; Grenade et al. 2001; Wehmeier et al. 2005; Alawami et al. 2014).

La primera causa de muerte en pacientes con enfermedad mental son los problemas cardiometabólicos (Brown 1997; Lawrence et al. 2013). El desarrollo de síndrome metabólico es uno de los problemas que se ha encontrado con el uso de CYP que se asocia también a otros antipsicóticos de segunda generación (Allison et al. 1999; Liebzeit et al. 2001; Gianfrancesco et al. 2002; Meyer y Koro 2004; Henderson et al. 2005; Newcomer 2005; De Hert et al. 2008). Algunos estudios estiman que la prevalencia se sitúa entre 28% a 45% de los pacientes (Bodén et al. 2013). Revisiones de estudios clínicos estiman un aumento de peso en promedio mayor a los 4 kg en las primeras diez semanas de tratamiento (Allison et al. 1999), con más del 20% de los pacientes teniendo un aumento mayor al 10% en su índice de masa corporal luego de las 52 semanas de tratamiento. (Wetterling 2001). Aunque el aumento mayor de peso se da entre los primeros 6 a 12 meses, el mismo puede continuar hasta 4 años después de iniciados el tratamiento (Umbricht et al. 1994). En un estudio de pacientes en tratamiento con CYP durante 16 semanas, 38% de los pacientes tuvieron aumento de peso (Leadbetter y Shetty 1992). Algunos autores asocian la ganancia de peso al sexo femenino y a pacientes jóvenes (Gebhardt et al. 2009). El mecanismo por el cual existe una ganancia de peso no es claro, se piensa que está asociado a un aumento del apetito (Maixner et al. 1999), con una asociación a su acción a nivel histamínico y serotoninérgico. Estudios en ratas han mostrado que el agonismo 5HT_{1A} y el antagonismo 5HT_{2C/2A} causan un aumento en la alimentación (Tecott et al. 1995; Yamada et al. 1996). El antagonismo H₁ está asociado a un aumento de la alimentación y del peso (Wirshing et al. 1999). Estudios recientes vinculan a la hormona GLP-1 en este sistema. La GLP-1 es una hormona peptídica secretada por células L enteroendocrinas de la mucosa gástrica. La misma contribuye al control de la homeostasis de la glucosa, y por su acción insulínica, insulínica, y también insulínica (Drucker 2006). Aumenta su secreción tras la ingesta de alimentos, fundamentalmente azúcares y grasas, es así que se estimula la secreción de insulina e inhibe la de glucagón (Holst et al. 1987; Kreyman et al. 1987). Además estimula la

síntesis de insulina (Fehmann y Habener 1992). En 2009 Smith y colaboradores brindan evidencias de que CZP y olanzapina causan reducción en la actividad de GLP-1 (Smith et al. 2009). No es clara la causa por lo que esto sucede pero un posible mecanismo es a través del antagonismo de receptores muscarínicos M1 y M2. La secreción de GLP-1 a nivel intestinal está estimulada por neurotransmisión muscarínica (Anini et al. 2002). Este mecanismo propone que CZP induce hiposecreción de GLP-1 con los defectos asociados en la homeostasis de la glucosa, desencadenando el efecto diabetogénico de la CZP. Este camino sería independiente del aumento de peso que se puede obtener con CZP (Newcomer 2005). Un estudio clínico reciente no encontró una disminución del peso en pacientes esquizofrénicos obesos tratados con agonistas de receptores de GLP-1 (Ishøy et al. 2017). Aunque en este estudio no se seleccionaron exclusivamente pacientes en tratamiento con CZP, sino que el tratamiento antipsicótico era variable entre los pacientes. Algunas estrategias para disminuir el impacto de este problema pueden ser: tratamiento concomitante de metformina, aripiprazol, fluvoxamina u orlistat (solo en hombres), como estrategias no farmacológicas han mostrado evidencias: restricción de la ingesta de calorías y un buen programa de ejercicios (Whitney et al. 2015; Zimbron et al. 2016).

Un estudio reporta que la incidencia acumulativa de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes recibiendo CZP fue de 43% en 10 años, con la mitad de los casos reportados en los primeros 3 meses (Henderson et al. 2005; Melkersson et al. 2007).

La tasa de incidencia de convulsiones producidas por CZP es de 1 a 2% en los primeros 6 meses de tratamiento, 3% a 5% al año de tratamiento y 10% luego de los 3,8 años de tratamiento. Se asocian concentraciones plasmáticas altas de CZP (superior a 1300 µg/L) a un riesgo aumentado de convulsiones (Devinsky et al. 1991; Varma et al. 2011; Lertxundi et al. 2013; Williams y Park 2015). Por esa razón a dosis altas de CZP se puede asociar un anticonvulsivante como ser VPA o lamotrigina.

Uno de las reacciones adversas graves poco frecuente asociada con clozapina es la miocarditis con una frecuencia estimada de 0,01% a 0,19% (Citrome et al. 2016). A nivel mundial no existe consenso de monitorización de esta reacción adversa (Knoph et al. 2018).

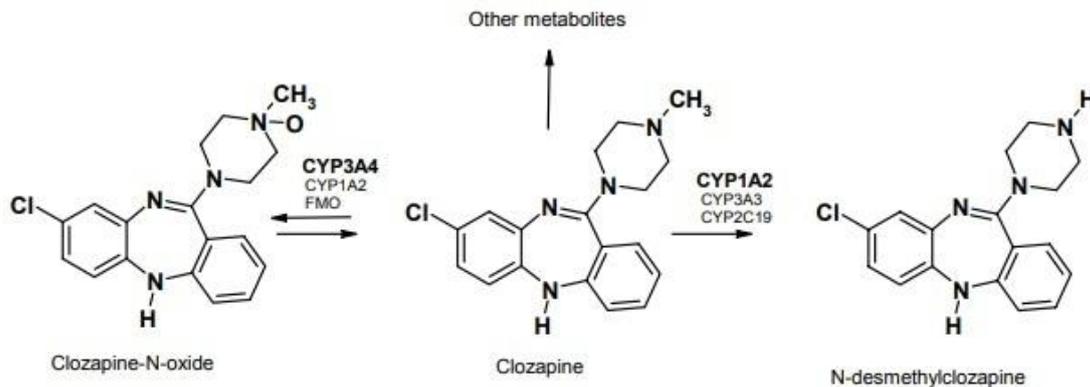
6.1.5 Farmacocinética.

La CZP se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad oral entre 60 y 70 % por el efecto de primer pasaje. El tiempo en

alcanzar la concentración máxima (Tmax) es de 2,5 horas. La semivida de eliminación es de 14 horas en estado estacionario, el clearance plasmático está entre 8,7 y 53,3 L/h y el volumen de distribución entre 1,6 y 7, 3 L/kg. La CZP se une en un 95 % a las proteínas plasmáticas, especialmente la alfa 1-glicoproteína (Choc et al. 1990; Jann et al. 1993; Mauri et al. 2014).

La CZP se metaboliza extensamente con la formación de dos metabolitos principalmente: N-desmetilCZP (metabolito activo) mediante la acción de la CYP1A2 y CZP N-óxido catalizada principalmente por CYP3A4 aunque CYP2D6, 2C9 y 2C19 juegan un rol minoritario también (Eiermann et al. 1997; Linnet y Olesen 1997; Mauri et al. 2007). (Figura 1)

Figura 1. Metabolismo de CZP (Raaska 2003)



6.1.6 Monitorización plasmática.

La monitorización plasmática de CZP es una herramienta terapéutica recomendada por las guías de tratamiento (Couchman et al. 2010; Hiemke et al. 2011). Permite optimizar el tratamiento, monitorizar la adherencia y determinar posibles interacciones. Varios factores podrían contribuir a la variación en la respuesta al fármaco, dentro de los cuales podemos citar: tabaquismo, consumo de cafeína, comedificación, marcas comerciales, sexo, edad, entre otros (Couchman et al. 2010).

La relación entre las concentraciones plasmáticas de CZP y la respuesta al tratamiento es controversial. El estudio de Spina y colaboradores describe que un corte en 350 ng/mL distingue pacientes que responden al tratamiento con pacientes que no responden con CZP (Spina et al. 2000). Por otro lado existen estudios que no correlacionan concentraciones plasmáticas con buenos resultados en las escalas de medida de mejora clínica (Liu et al. 1996). Estudios sugieren un nivel plasmático entre

350 y 600 ng/mL asociado con un posible éxito terapéutico, y valores de concentraciones superiores a 1000 ng/mL con posibilidad de desarrollar convulsiones (Hiemke et al. 2011; Remington et al. 2013). Ya que la norCZP es un metabolito activo, sus niveles deberían ser monitoreados también. Los niveles del metabolito están generalmente en un rango de 50 a 90% de las concentraciones de CZP. Aunque parecería que existe una linealidad entre los niveles de CZP y la dosis prescrita, los niveles de CZP son variables entre los pacientes (Anderson et al. 2015; Vasudev et al. 2017).

6.1.7 Farmacogenética.

Los estudios en farmacogenética de la CZP no han estado muy extendidos para sacar conclusiones (Krivoy et al. 2016). Algunos estudios, como la revisión hecha por Gressier y colaboradores, sugieren que tanto la respuesta a CZP como el aumento de peso están asociados a variantes genéticas (Gressier et al. 2016).

Variación farmacogenética en relación a la farmacodinamia:

Para Arranz y colabores, la variación en los genes serotoninérgicos influye en la respuesta a CZP, la posesión de ambos genotipos: T102 / - y His452 / His452 en el receptor 5-HT_{2A}, se asocia con respuesta del 80% (Arranz et al. 2000).

Variación farmacogenética en relación a la farmacocinética.

La CYP1A2 que cumple un rol importante en el metabolismo, el estudio de Lee y colaboradores encontró que los alelos rs2069521 A y rs2069522 C tienden a tener mayores concentraciones plasmáticas por dosis/kg aunque no encontraron diferencias significativas (Lee et al. 2009). La presencia del alelo 1F le da un aumento en la metabolización de aproximadamente 1,6 veces en fumadores (Sachse et al. 1999).

El tabaco aumentaría la actividad de CYP1A2 disminuyendo las concentraciones de CZP (Šagud et al. 2009; Tsuda et al. 2014).

El estudio de Lee y colaboradores también comunica la presencia de los alelos rs7787082G y rs10248420A del gen ABCB1, transportador de eflujo, en los pacientes que no responden a CZP (Lee et al. 2009).

6.2 Parte Experimental.

6.2.1 Farmacocinética poblacional de CZP y norCZP y evaluación de la intercambiabilidad entre marcas en pacientes con esquizofrenia.

Population Pharmacokinetics of Clozapine and Norclozapine and Switchability Assessment between Brands in Uruguayan Patients with Schizophrenia (Olmos et al. 2019).

6.2.1.1 Objetivo.

Evaluar la contribución de varias variables: tabaquismo, consumo de cafeína, comedición, marcas comerciales, sexo, edad, en la variación en la respuesta a la CZP y norCZP en pacientes esquizofrénicos de la Policlínica del Hospital Vilardebó, utilizando metodologías de modelado farmacocinético poblacional. Asimismo evaluar la intercambiabilidad de las dos marcas comerciales de CZP disponibles en nuestro mercado.

6.2.1.2 Metodología

Los criterios de inclusión para los pacientes comprendieron un diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con el Diagnóstico y Manual Estadístico de Trastornos Mentales IV (DSM-IV) llevado a cabo por los médicos tratantes de la Policlínica del H.V. Todos los pacientes fueron tratados con el original de CZP (Leponex® 100 mg, Novartis) por más de un año. Luego estos pacientes fueron cambiados al similar de CZP (Luverina® 100 mg, Laboratorios Celsius) debido al cambio que existió en la licitación realizada por el Estado. En ambas ocasiones, las muestras de sangre para la determinación de CZP y su metabolito fueron recogidas a pre-dosis en la mañana, y en estado estacionario.

El estudio se ajustó a los estándares indicados por la Declaración de Helsinki y sus posteriores enmiendas, la aprobación fue proporcionada por el Comité de Ética del H.V., y todos los pacientes en el estudio firmaron consentimiento informado previo a su participación.

Los datos que se obtuvieron de los pacientes fueron: sexo, edad, peso corporal, historial de medicación, régimen de dosificación, hora de la última dosis, tiempo de muestreo, concentraciones de CZP y norCZP para ambas marcas, hábito de

fumar, información sobre medicación concomitante, consumo de cafeína, así como los resultados de las pruebas bioquímicas y hematológicas.

Metodología analítica

Se extrajeron muestras de sangre antes de la dosis de la mañana y se colocaron en tubos heparinizados. El plasma fue separado por centrifugación y almacenado a -25°C hasta el análisis. La cuantificación del fármaco en plasma se realizó usando un método validado (Hariharan et al. 1996) con modificaciones menores. Se utilizó un HPLC Shimadzu LC-6A con un detector UV Shimadzu SPD-6A. Cincuenta microlitros de estándar interno (medazepam 16 µg / mL en metanol) se añadieron a 1,0 mL de plasma. Luego se añadieron 500 µL de una solución 1 M de carbonato de sodio y algunas gotas de t-butanol y la extracción se realizó con 6 mL de ciclohexano y se agitó en vortex durante 1 minuto.

Después de la centrifugación, el sobrenadante se separó y se realizó el secado bajo corriente de nitrógeno a 37-40 °C. El residuo seco se disolvió con 50 µL de fase móvil y 20 µL fueron inyectados en el equipo. La separación de los compuestos se realizó en un Columna C18 Phenomenex Luna (5 µm, 100 Å, 150 mm × 4,6 mm, id). La fase móvil consistió en metanol: acetonitrilo: buffer fosfato 50 mM, pH 6,5 (20:20:60). El flujo fue de 1,6 mL / min. La columna se mantuvo a 36°C y la detección se realizó a una longitud de onda de 230 nm. Bajo estas condiciones los tiempos de retención de analitos fueron 6,6; 8,2 y 9,5 min para norCZP, CZP y medazepam respectivamente. Se emplearon las relaciones de alturas entre los diferentes analitos y el pico de medazepam (estándar interno) para todos los cálculos. El método fue lineal entre 54,8 (límite inferior de cuantificación: LLOQ) y 1086 ng / mL para CZP y 72,3 (LLOQ) y 1085 ng / mL para norCZP. La precisión inter e intradía y exactitud fueron inferiores al 15% para ambos compuestos.

Los procedimientos completos y la validación de las técnicas para la determinación de CZP y norCZP se encuentran en los [Anexos IV, V, VI, y VII](#).

Farmacocinética poblacional (PPK)

El análisis de PPK se realizó usando NONMEM® 7.4 (ICON plc.) en forma conjunta con Pirana-PsN- Xpose (Keizer et al. 2013). Dada la escasez de los datos, se hicieron varias suposiciones con el propósito de estimar las medias poblacionales y la variabilidad interindividual para los clearance aparentes de CZP y norCZP (CL / F). Se implementó un enfoque simultáneo para la evaluación de las observaciones. El modelo estructural se definió como mono-compartimental para ambas sustancias, fijando los volúmenes de distribución aparentes (V/F) en 750 L y 1860 L para CZP y su metabolito

respectivamente. Estos valores medios fueron estimados por Golden y Honigfeld (Golden y Honigfeld 2008). Después de realizar un estudio de bioequivalencia a dosis múltiple con un muestreo extenso en 30 pacientes con esquizofrenia, y se les atribuyó en este trabajo a un sujeto de peso corporal de 70 kg bajo un modelo proporcional:

$$V_i = V * BW_i / 70 \quad (\text{ecuación 1})$$

siendo V_i el volumen de distribución aparente para el sujeto i -ésimo, BW_i el peso corporal en kilogramos y V el volumen de distribución aparente para un sujeto de un peso corporal de 70 kg. La constante de primer orden para la absorción (k_a) se fijó a un valor de $1,24 \text{ h}^{-1}$ según lo estimado por Jerling y colaboradores (Jerling et al. 1997). Tanto la eliminación de CZP como la de norCZP se consideraron procesos cinéticos de primer orden. Se asumió la conversión completa de CZP en norCZP y se incluyó un factor en la formación de norCZP para tener en cuenta las diferencias de peso molecular. Estas suposiciones permiten la identificación de los clearances aparentes de CZP ($CL_{apCZP} = CL_{CZP}/F$) y norCZP ($CL_{apNCZP} = CL_{NCZP}/F/f$), siendo F la biodisponibilidad oral de CZP y f la fracción de norCZP formada después de la biotransformación de CZP (fijado a 1). F se fijó en 1 para Leponex® y evaluado para Luverina® como una estimación de la biodisponibilidad relativa de CZP entre ambos productos farmacéuticos. Para tener en cuenta el efecto del peso corporal sobre el clearance, se incluyó un modelo de potencia evaluando diferentes coeficientes y finalmente fijando este valor al estándar alométrico de 0,75, por lo tanto:

$$CL_{ap_i} = CL_{ap} * \left(\frac{BW_i}{70} \right)^{0.75} \quad (\text{ecuación 2})$$

Se supuso que los parámetros farmacocinéticos seguían una distribución log-normal, incluida la variabilidad interindividual según la ecuación:

$$\theta_i = \theta_{pop} * e^{\eta_i} \quad (\text{ecuación 3})$$

Donde θ_{pop} representa la estimación media poblacional, θ_i a estimación para el sujeto i -ésimo, y η_i la diferencia entre θ_i y θ_{pop} en la escala logarítmica. La distribución logarítmica normal se da asumiendo $\eta \sim N(0, \omega^2)$ siendo ω^2 la variabilidad inter-sujeto. La variabilidad inter-ocasión no se identifica ya que solo había una observación disponible por sujeto en cada período (bajo tratamiento con Leponex® o Luverina®), y por lo tanto no fue incluida. La variabilidad residual no explicable se modeló con un error proporcional:

$$C_{ik} = C_{pred} * (1 + \varepsilon_{ik}) \quad (\text{ecuación 4})$$

C_{ik} es la concentración en valle predicha para el i -ésimo sujeto bajo el tratamiento k , C_{pred} es la predicción de la población y ε_{ik} es la variabilidad residual proporcional con una distribución normal de media cero y varianza σ^2 .

La búsqueda de covariables se realizó para CLap_{CZP}, CLap_{NCZP} y F, evaluando el sexo, el tabaquismo, marca comercial de CZP, inicio del tratamiento, consumo de cafeína y tratamientos concomitantes: VPA, BDZ, antidepresivos, antipsicóticos, antidiabéticos y fármacos hipoglucemiantes orales. También se evaluó el efecto de la dosis diaria de CZP en ambos clearances aparentes. El efecto de las covariables fue evaluado por separado para cada posible fuente de variabilidad, incluyendo como segundo paso en un modelo completo esos factores que redujeron significativamente la función objetivo (OFV) considerando una distribución χ^2 para la diferencia de OFV ($\Delta_{OFV} = 3.84$; $p < 0.05$ para 1 GL) y, finalmente, realizar una eliminación retrospectiva con un valor p más estricto de 0.001 ($\Delta_{OFV} = 10.83$, para 1 GL), conservando solo aquellos factores con una contribución significativa a la variabilidad general.

También se obtuvieron gráficos diagnósticos para la evaluación de la inclusión de covariables y la correlación entre covariables. Se utilizaron para evaluar el modelo final: el *Numerical Predictive Check* (NPC) y el *Numerical Predictive Distribution Errors* (NPDE) versus las predicciones.

El NPC evalúa la especificación incorrecta del modelo en varios percentiles de distribución de datos al contrastar los datos observados con los intervalos de confianza no paramétricos obtenidos con datos simulados por el modelo. Los porcentajes de datos observados por encima del límite superior y por debajo del límite inferior de un intervalo de predicción construido a partir de estas simulaciones se dividen por el porcentaje esperado correspondiente (es decir, para un intervalo de predicción del 90%, se espera que el 5% de los datos sea encontrado por encima del límite superior).

La diferencia entre estas relaciones y la unidad (valor ideal) es estadísticamente evaluada a lo largo del diagrama de cobertura, lo que permite la evaluación de las predicciones del modelo.

NPDE también permite un diagnóstico basado en simulaciones que estima las discrepancias de predicción del modelo con los datos observados. Un modelo describe bien los datos cuando las discrepancias de predicción se distribuyen uniformemente (Nguyen et al. 2017). Para estimar los parámetros de precisión, el modelo fue *bootstrapped* con 200 muestras y se determinaron los intervalos de confianza no paramétricos.

6.2.1.3 Resultados

Se incluyeron 98 pacientes caucásicos, 22 mujeres y 76 hombres. Se registraron un total de 171 observaciones valle para CZP y norCZP, de las cuales 146 correspondieron a 73 pacientes que completaron ambos períodos recibiendo Luverina® y Leponex®. 68 (93%) de estos pacientes conservaron el régimen de dosificación después del cambio de marca. Para 25 pacientes, solo estaban disponibles los datos de un período: 17 en tratamiento con Luverina® y 8 en tratamiento con Leponex®. Los datos demográficos y otras características de los pacientes para ambas marcas, así como las concentraciones CZP y norCZP se resumen en la Tabla 1. Las concentraciones experimentales para CZP estaban todas por encima del LLOQ, mientras que los datos de norCZP censurados por la izquierda representaban menos del 4% de las observaciones totales y por lo tanto, se incluyen como tales en el análisis poblacional. La dosis diaria de CZP varió entre 150 y 700 mg. Se constató una gran variabilidad intersujeto en las concentraciones plasmáticas de CZP y norCZP. La media \pm desviación estándar para la concentración de CZP y norCZP fue de 421 ± 262 ng / mL y 275 ± 180 ng / mL, respectivamente.

Las estimaciones del modelo final se muestran en la Tabla 2, mientras que los gráficos de diagnóstico NPC y NPDE se incluyen en las Figuras 1 y 2, respectivamente. Todos los parámetros se estimaron con una incertidumbre aceptable. NPDE versus concentraciones predichas de CZP y norCZP (Figura 2) muestran puntos contenidos principalmente entre -1,96 y 1,96 y distribuidos uniformemente alrededor de la línea cero horizontal, como se esperaba para un buen ajuste. En el diagrama de cobertura de NPC (Figura 1) no se observan tendencias importantes y casi todos los cocientes no difieren significativamente de la unidad. El dato atípico "outlier" observado para norCZP en el límite inferior de los intervalos de predicción no se consideró como

indicador de la especificación errónea del modelo. Los resultados de Clap para CZP y norCZP están en concordancia con estudios previos realizados en diferentes poblaciones de pacientes con esquizofrenia.(Jerling et al. 1997; Shang et al. 2014). Del mismo modo, se observó una alta variabilidad entre los sujetos para todos los parámetros farmacocinéticos estimados. No se observó ninguna correlación entre los CLap de CZP y norCZP con la dosis diaria.

Después de la evaluación de covariables, sólo el estado de fumador fue significativo en el clearance de CZP, resultando en un aumento del mismo de 32%. El sexo de los pacientes no produjo un impacto significativo en los datos. Esta covariable fue re evaluada luego de incluir el factor fumador para descartar un efecto de enmascaramiento. Además, los sujetos fumadores representaron el 45% en cada sexo. La inclusión de la variabilidad intersujeto para el factor de biodisponibilidad mejoró significativamente el ajuste. La biodisponibilidad relativa de Luverina® frente a Leponex® se estimó en 0,892.

El intervalo de confianza *bootstrapped* del 95% para la biodisponibilidad relativa, fue de 0,79-1,02. Se informaron los mismos eventos adversos (aumento de peso y sialorrea) para ambas marcas de CZP.

Tabla 1. Datos demográficos y otras características de los pacientes.

	Total	Fumadores	No Fumadores
N	98	46	52
Sexo = Masc. (N)	76	37	39
Edad (años) ^b	39 (20-68)	40 (24-67)	37 (20-68)
Peso (kg) ^b	78 (48-137)	78 (48-120)	80 (57-137)
IMC (kg/m ²) ^b	26 (15-43)	26 (15-42)	27 (21-43)
Dosis (mg/día) ^b	350 (150-700)	350 (150-700)	400 (200-650)
Cafeína (N)	75	38	37
Ácido valproico (N)	37	14	23
Antidepresivos (N)	28	14	14
Benzodiazepinas (N)	41	16	25
Media CZP (ng/mL) ^a	421 (262)	382 (269)	462 (212)
Media NCZP (ng/mL) ^a	275 (180)	293 (160)	261 (156)
CZP/NCZP ^a	2.00 (1.55)	1.64 (1.25)	2.30 (1.20)
	Leponex	Luverina	
N	81	90	
Sexo = Masc. (N)	63	68	
Edad (Años) ^b	38 (20-67)	39 (22-68)	
Peso (kg) ^b	77 (48-136)	82 (54-137)	
IMC (kg/m ²) ^b	26 (15-43)	27 (18-43)	
Dosis (mg/día) ^b	400 (200-600)	350 (150-700)	
Cafeína (N)	62	62	
Ácido valproico (N)	28	32	
Antidepresivos (N)	23	28	
Benzodiazepinas (N)	35	37	
CZP (ng/mL) ^a	432 (264)	412 (261)	
NCZP (ng/mL) ^a	294 (185)	258 (175)	
CZP/NCZP ^a	2.04 (1.66)	1.97 (1.45)	
^a Expresado como media (desviación estándar). ^b Expresado como mediana (rango). N: número de pacientes			

Tabla 2. Estimaciones de análisis farmacocinético poblacional de los niveles plasmáticos valle de CZP y norCZP en pacientes esquizofrénicos.

Parámetro	Descripción	Estimación del modelo final (RSE%)	Resultado Bootstrap (n=200)				
			Media	RSE%	Mediana	95% CI	
Promedios poblacionales							
CLap _{CZP} (L/h)	Clearance aparente de CZP para no fumadores	27.8 (6)	27.8	5.6	27.8	24.7	31.1
CLap _{CZP} SMK (L/h)	Clearance aparente de CZP para fumadores	36.8 (8)	36.8	7.9	36.9	30.5	42.8
CLap _{NCZP} (L/h)	Clearance aparente para NCZP (no afectada por estatus de fumador)	53.5 (6)	53.5	6.5	53.5	46.7	60.2
F Luverina	Biodisponibilidad relativa de Luverina® versus Leponex®	0.892 (6)	0.895	6.8	0.896	0.769	1.02
CV entre sujetos							
BSV Clap _{CZP} (%)		43.5 (12)	43.3	22	43.3	31.8	53.6
BSV Clap _{NCZP} (%)		49.7 (12)	50.3	26	50.4	35.9	64.2
BSV F (%)		43.2 (17)	43.9	34	43.9	24.7	58.9
cov Clap _{CZP} - Clap _{NCZP} (%)		55.7 (30)	34.1	26	34.1	24.0	43.2
Variabilidad residual							
Proporción de CZP (%)		9.54 (21)	9.29	27	9.52	2.97	13.4
Proporción de NCZP(%)		15.3 (15)	15.3	16	15.2	10.8	20.3

Figura 1. Gráfico *Numerical Predictive Check* (NPC) para concentraciones plasmáticas de CZP y norCZP

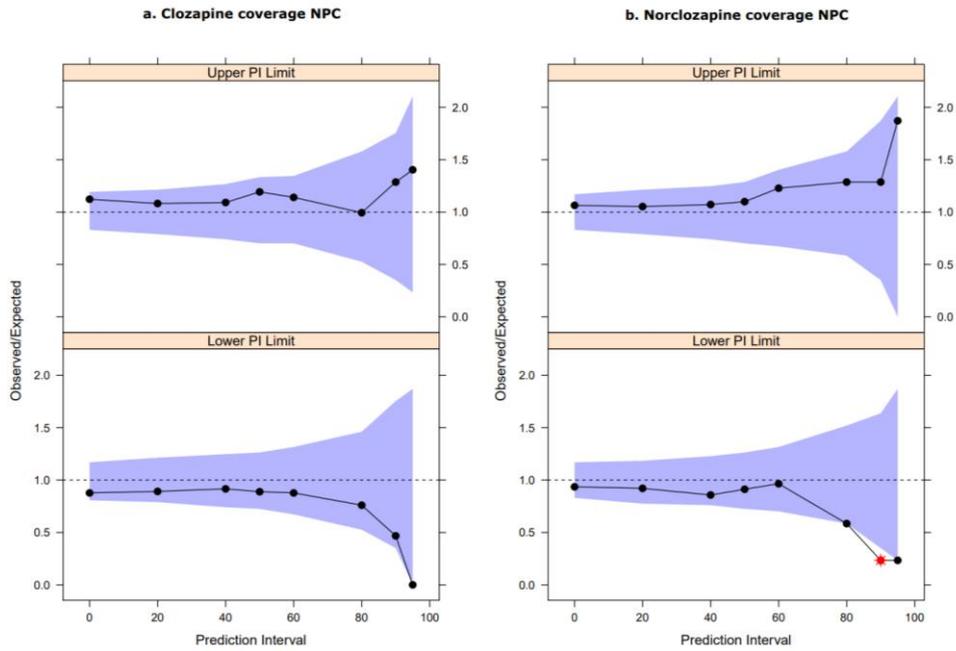
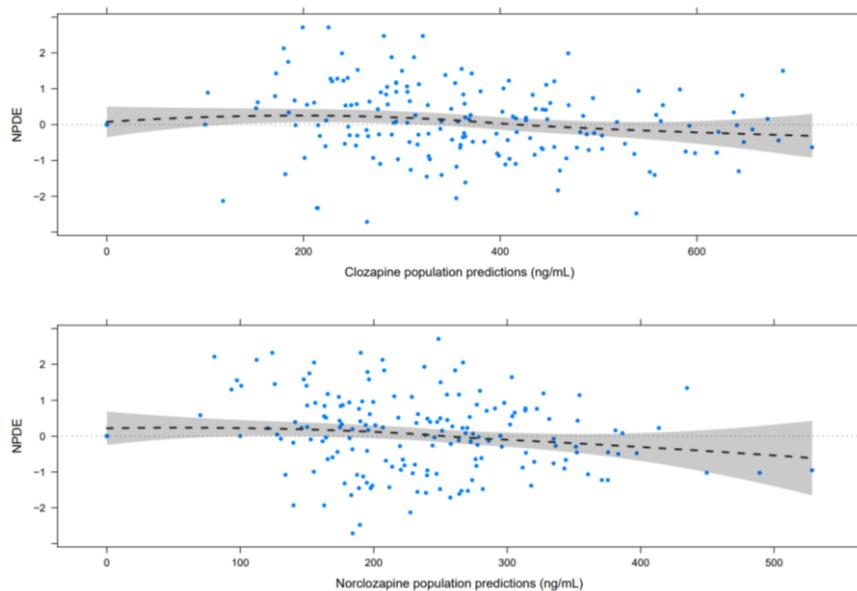


Figura 2. Gráfico de *Normalized Prediction Distribution Errors* (NPDE) versus predicciones poblacionales de CZP (gráfico superior) y norCZP (gráfico inferior).



6.2.1.4 Discusión

Las concentraciones medias plasmáticas de CZP y norCZP se encontraron dentro de las concentraciones terapéuticas informadas en la literatura ya mencionadas en la introducción.

Ya se ha referenciado sobre la incidencia de tabaquismo en el clearance de CZP con una magnitud de efecto similar para diferentes poblaciones de pacientes (Haring et al. 1989; Li et al. 2012).

El análisis del cociente plasmático de CZP:norCZP puede proporcionar información sobre el estado metabólico de la CZP y la adherencia del paciente (Couchman et al. 2010). En nuestro estudio, la relación CZP:norCZP \pm desviación estándar para fumadores y no fumadores fue de $1,64 \pm 1,25$ y $2,30 \pm 1,20$ respectivamente. La diferencia significativa entre ambos cocientes ($p < 0,01$) concuerda con los clearances de CZP significativamente diferentes encontrados en este trabajo. No hubo diferencias significativas entre la dosis oral diaria de CZP para fumadores y no fumadores: 350 mg (rango 150-700 mg) y 400 mg (200-650 mg), respectivamente. El tabaquismo se identificó previamente como una covariable estadísticamente significativa que afecta el aclaramiento aparente de CZP y su metabolito (Lee et al. 2009). Debido a que la actividad de CYP1A2 es mayor en fumadores que en no fumadores (van Troostwijk et al. 2003) y esta enzima está involucrada en el metabolismo de CZP y norCZP, es probable que tanto el CLapCZP como el CLap norCZP estén influenciados por el tabaquismo. Sin embargo, en nuestro estudio solo el CLapCZP se vio afectado. Interpretando nuestros datos correctamente si el CLap norCZP se mantuvo incambiado, un aumento tanto en la biodisponibilidad de norCZP como en su clearance sería la razón de esta observación. A pesar del clearance aumentado de CZP en los fumadores, los mismos no estuvieron expuestos a dosis más grandes. Es probable que la inducción encontrada en este trabajo no tenga un impacto clínico. Una de las limitaciones del estudio es que el hecho de ser fumadores o no se evaluó mediante informe del paciente. Los pacientes fueron divididos en fumadores o no fumadores, pero no se evaluó la cantidad de cigarrillos que fumaban por día. Algunos autores (Haslemo et al. 2006) encontraron que un consumo diario de 7-12 cigarrillos es suficiente para una inducción del 50% en el metabolismo de CZP. El aumento en el CLapCZP observado en este trabajo para fumadores fue del 32%. Este aumento podría deberse a un aumento en la eliminación sistémica o una disminución en la biodisponibilidad secundaria a una inducción en el metabolismo presistémico. Como la isoenzima CYP1A2 prácticamente no se detecta

en el intestino (Xie et al. 2016), solo un aumento en la eliminación sistémica podría explicar nuestros hallazgos.

Aunque también se informó por varios autores (Haring et al. 1989; Ng et al. 2009; Li et al. 2012) que el sexo era una covariable que afectaba significativamente el clearance aparente de CZP y norCZP explicado por una actividad diferente de CYP1A2 entre hombres y mujeres, nuestro estudio no encontró diferencias significativas en el CLapCZP entre hombres y mujeres. Según algunos autores (van der Weide et al. 2003) ni siquiera el polimorfismo genético de CYP1A2 parecía tener un efecto clínico significativo en las diferencias entre hombres y mujeres y sus resultados también mostraron que el aclaramiento de CZP está fuertemente asociado con el hábito de fumar. Además, aunque el número de hombres es mayor en este estudio, la pequeña diferencia observada entre las estimaciones para el Clap cuando el sexo fue evaluado como covariable nos permite afirmar que no hay diferencias relacionadas con el sexo en nuestra población.

Los antidepresivos se utilizan con frecuencia en el tratamiento de los síntomas depresivos asociados con la esquizofrenia. En pacientes que toman CZP, la elección de un antidepresivo apropiado es complicada debido a efectos farmacodinámicos aditivos y a interacciones farmacocinéticas. Los diversos antidepresivos difieren en su potencia para inhibir las enzimas CYP (Rasmussen et al. 1995; Jeppesen et al. 1996). Citalopram, escitalopram y sertralina no elevan los niveles plasmáticos de CZP cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con la misma porque no inhiben los sistemas enzimáticos relevantes en el metabolismo de CZP (CYP3A4 y CYP1A2). Los pacientes de nuestro estudio que estaban bajo tratamiento antidepresivo estaban tomando sertralina o escitalopram, por lo que no se tendrían que observar cambios en los niveles plasmáticos medios de CZP debido a estos medicamentos.

La administración concomitante de VPA es muy común en pacientes bajo tratamiento con CZP ya que ésta última puede provocar convulsiones. El 40% de los pacientes en este estudio fueron tratados con VPA a dosis bajas (aproximadamente 400 mg/día). No se encontró influencia de VPA en el metabolismo de CZP en este estudio. La literatura proporciona resultados contradictorios con respecto a los efectos de VPA en el metabolismo de CZP. Estudios con diferentes diseños no indicaron efectos (Centorrino et al. 1994; Ulrich et al. 2003), o una inhibición leve (Wong et al. 2006) o una inducción leve (Finley y Warner 1994; Longo y Salzman 1995). Un estudio italiano de MTF de CZP (Diaz et al. 2008) afirmó que el VPA parecería potenciar los efectos inductores del tabaquismo sobre el metabolismo de CZP ya que fumar sólo produjo una reducción del 20% en las concentraciones plasmáticas de CZP mientras

que fumar y estar recibiendo VPA produjo una reducción del 41%. Una explicación más certera para este hallazgo es que la reducción en las concentraciones plasmáticas totales de CZP informadas por el grupo italiano podría deberse a que el VPA desplaza a la CZP de su unión a las proteínas plasmáticas (Varma et al. 2011), aumentando la fracción libre de CZP y observándose una disminución en las concentraciones séricas totales de CZP. Sin embargo, las concentraciones libres de CZP mostrarían una cinética lineal después de que se alcanzara el equilibrio y no se vería la relevancia clínica de esta interacción. Debido a las bajas dosis de VPA utilizadas por los pacientes en nuestro estudio, el desplazamiento de CZP de su unión a proteínas plasmáticas probablemente no estaría sucediendo. La limitación de nuestro estudio es que no se midieron las concentraciones plasmáticas de VPA.

Es importante conocer si el consumo de café tiene un efecto clínicamente significativo en las concentraciones séricas de CZP en estado estacionario, especialmente porque la esquizofrenia está relacionada con un alto consumo de cafeína. Algunos autores indican que la cafeína reduce el clearance de CZP debido probablemente a la inhibición de la CYP1A2 (Carrillo y Benitez 2000; Raaska et al. 2004). Los cambios en la ingesta habitual de cafeína pueden por lo tanto explicar parte de la gran variabilidad cinética encontrada para CZP (Raaska et al. 2004) y pueden tener consecuencias clínicas en ciertos individuos. Más del 76% de los pacientes incluidos en nuestro estudio consumían café, no observándose diferencias significativas ni en el CLapCZP ni en el CLap norCZP con los no consumidores cuando se realiza el análisis de covariables. Los consumidores de cafeína se distribuyeron de manera similar entre los grupos de fumadores y no fumadores. Los clearances estimados para el grupo de no fumadores (es decir, CLapCZP basal y CLap norCZP) fueron similares a los informados previamente, incluido un estudio controlado de bioequivalencia a dosis múltiples (Golden y Honigfeld 2008), lo que indica que es poco probable la presencia de un efecto inhibitorio de la cafeína sobre la CYP1A2.

Como se expresó previamente en la introducción, en nuestro país, solo se requieren estudios de bioequivalencia para algunos medicamentos y CZP no se encuentra entre estos. Como resultado, las dos formulaciones disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar nunca se han estudiado *in vivo* y los psiquiatras se ven obligados a establecer tratamientos farmacológicos sin conocer la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos. Por este motivo, cambiar de la marca de referencia (Leponex®) a una formulación similar (Luverina®) ha despertado inquietudes entre médicos y pacientes ya que la evidencia relacionada específicamente con la seguridad de cambiar de marca original de CZP a un similar es

escasa. Solo tres estudios en la literatura (Sramek et al. 1999; Lam et al. 2001; Woo et al. 2015) han comparado la biodisponibilidad entre genéricos de CZP y la referencia. Teniendo en cuenta este escenario, es interesante conocer si existen diferencias significativas entre las dos marcas disponibles en nuestro mercado. El análisis poblacional realizado en este estudio permitió, en base a escasos datos, estimar el cociente medio T/R para la cantidad absorbida, indicando una probable bioequivalencia en el escenario clínico entre ambas formulaciones para este parámetro. Debido a las limitaciones del plan de muestreo, la velocidad de absorción de CZP para cada formulación no pudo evaluarse, por lo que no es posible prever un escenario de completa bioequivalencia entre estas formulaciones. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la concentración plasmática a predosis de CZP y norCZP antes y después del cambio en ninguno de los casos. Además, no se registraron cambios en el control de la esquizofrenia y/o eventos adversos al cambiar del original de CZP a un similar. Como solo había una observación disponible (valle) para cada paciente en cada tratamiento, no se pudo estimar la concentración plasmática máxima en estado estacionario ($C_{max, ss}$) y el tiempo para alcanzar dicha concentración plasmática máxima ($T_{max, ss}$) y esto es una limitación del estudio.

Nuestro estudio de disolución *in vitro* está de acuerdo con nuestros hallazgos *in vivo*. La CZP es una base débil con un pKa de 4,5 y puede clasificarse como un fármaco de clase II según el SCB, debido a sus buenas propiedades de permeabilidad a través de membranas biológicas y baja solubilidad acuosa (Lindenberg et al. 2004). Su solubilidad acuosa depende del pH. Se puede observar en las figuras del estudio *in vitro* de CZP un comportamiento similar entre ambas marcas a pH 1,2 y 4,5. Sin embargo, esto no se observa a un pH más neutro de 6,8. De nuestros resultados se podría decir que esta diferencia no debió haber impactado en la respuesta terapéutica, ya que es poco probable que se alcance ese pH a nivel gástrico, incluso con la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones. Además, las disoluciones muy rápidas observadas a pH gástrico y duodenal harían improbable que se requiriera más tránsito a través del tracto digestivo para la disolución completa del fármaco para estar completamente disponible para la absorción. De acuerdo con esto, es muy probable que la disolución *in vivo* se completara de manera similar por las dos marcas, y a partir de allí se lograría la misma biodisponibilidad para las dos formulaciones.

6.2.1.5 Conclusiones

La evaluación de covariables mostró que solo el tabaquismo fue una variable significativa en el aclaramiento aparente de CZP, lo que indujo un incremento promedio del 32%. Mediante el modelo de farmacocinética poblacional, se pudo llevar a cabo un estudio comparativo de la biodisponibilidad entre estos dos productos en el entorno clínico con muy pocos datos (1 observación por sujeto por formulación). Dado que la regulación de la bioequivalencia ha enfrentado varios obstáculos en nuestro país, este enfoque podría aplicarse para evaluar los productos similares que se utilizan actualmente, que debido a sus características desconocidas podrían implicar un aumento de fallas terapéuticas (ineficacia / toxicidad). Los resultados obtenidos con las dos marcas comercializadas en nuestro país predicen un escenario de bioequivalencia en el entorno clínico ya que los médicos psiquiatras informaron una similar eficacia y los mismos efectos adversos cuando se intercambiaba una marca por otra.

6.2.2 Correlación entre las concentraciones plasmáticas de CZP y el síndrome metabólico.

Este trabajo obtuvo el primero premio en el Congreso Nacional de Psiquiatría en 2017, bajo la modalidad de poster y publicado en la Revista de Psiquiatría del Uruguay.(Olmos et al. 2017b)

6.2.2.1 Objetivo

Establecer si existe alguna correlación entre el síndrome metabólico y alguna de las variables de los pacientes en tratamiento con clozapina.

6.2.2.2 Metodología

De los datos obtenidos en el trabajo anterior se hizo un estudio para saber si existe alguna correlación entre las diferentes variables y el síndrome metabólico (SM). Para definir el SM se utilizaron los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) (tabla 1) (Rosas Guzmán et al. 2010). Se realizó un análisis poblacional para explicar la probabilidad del SM de acuerdo con un modelo de regresión logística mediante el software NONMEM 7.4 (ICONplc. Ltda., Estados Unidos), hallando los estimadores de máxima verosimilitud. Distintas variables fueron evaluadas como variables explicativas para dicha probabilidad, entre ellas: dosis diaria de CZP, concentración plasmática a predosis de CZP y su principal metabolito norCZP, cociente metabólico [CZP]/[norCZP], sexo, edad, estatus fumador, duración del tratamiento con CZP, marca comercial de CZP utilizada, comedicación con ácido valproico, comedicación con antipsicóticos, comedicación con litio y consumo de café. Como criterio para la inclusión de covariables se utilizó el análisis de la *deviance* y descriptores gráficos.

Tabla 1 Criterios ALAD para SM:

Perímetro de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres y dos de los siguientes criterios:	Triglicéridos > 150 mg/dL (o en tratamiento con hipolipemiente específico)	PAS ≥ 130 mm Hg y/o PAD ≥ 85 mm Hg o en tratamiento antihipertensivo.
	HDL < 40 mg/dL en hombres ó < 50 mg/dl en mujeres (ó en tratamiento con efecto sobre cHDL)	Glucemia Anormal Ayunas, Intolerancia a la glucosa o Diabetes

6.2.2.3 Resultados

Tabla 2. Descripción de la población con algunas de las variables. Año 2013 y 2015

	SM (2013)	No SM (2013)	SM (2015)	No SM (2015)
N	29	35	35	39
Edad	39 (27-52)	39 (20-57)	39 (25-55)	40 (22-68)
Sexo (M/F)	23/6.	26/9.	31/4.	27/12.
Dosis CZP (mg/día)*	386,2 (122,4)	370,7(89,2)	362,1 (102,3)	351,7 (109,0)
[CZP] (ng/mL)*	576,8 (338,9)	335,9 (182,4)	499,0 (320,5)	316,0 (186,3)
[norCZP] (ng/mL)*	297,7 (152,2)	311,0 (200,0)	311,6 (229,3)	228,4 (122,9)
Marca CZP	Leponex®	Leponex®	Luverina®	Luverina®

CZP=CZP
 NCZP=norCZP

Según los datos poblacionales que se muestran en la tabla 2, el 46 % de los pacientes incluidos en el estudio presentó el diagnóstico de SM. Finalmente, la única covariable significativa para explicar la probabilidad de síndrome metabólico [P(SM)] fue la concentración plasmática de CZP a predosis ([CZP], $p < 0.001$), de acuerdo con el siguiente modelo:

$$P(SM) = \text{EXP}(z)/(1+\text{EXP}(z))$$

$$\text{Donde } z = B_0 + \beta_1 * [CZP]$$

Resultados expresados como media e intervalo de confianza 95 % (obtenido de manera no paramétrica mediante bootstrap con N=1000)

$$B_0 = -1,69 (-2,7 - -0,938); \text{RSE}=22,2\%$$

$$\beta_1 = 0,00358 (0,00196 - 0,00601); \text{RSE} =22,1\%$$

El modelo tiene la siguiente función (figura 1): $P(SM) = \frac{\exp(-1,69 + 0,00358 \cdot [CZP])}{1 + \exp(-1,69 + 0,00358 \cdot [CZP])}$

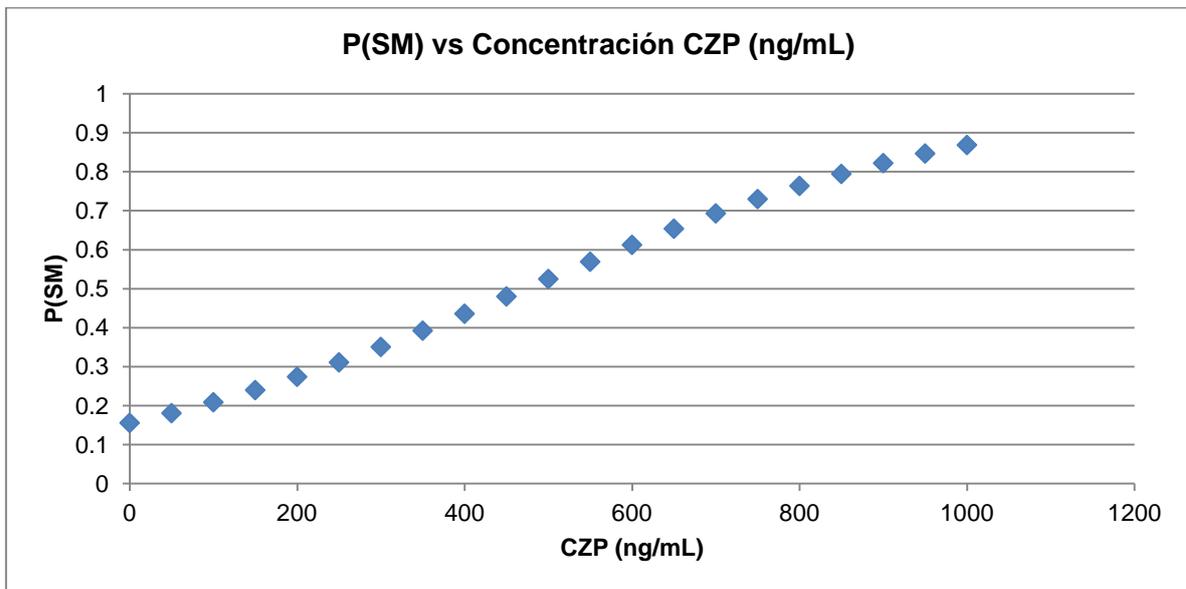
Cálculo del odds ratio:

OR de [CZP] = 400 ng/mL relativo a CZP=0; $\text{EXP}(b1 \cdot 400) = 4,2$

OR de [CZP]= 500 ng/mL relativo a CZP=0; $\text{EXP}(b1 \cdot 500) = 6,0$

OR de [CZP]= 600 ng/mL relativo a CZP=0; $\text{EXP}(b1 \cdot 600) = 8,6$

Figura 1. Gráfico P(SM) vs Concentración CZP (ng/mL)



6.2.2.4 Discusión y conclusiones:

De acuerdo con el modelo desarrollado se encontró una relación significativa entre las concentraciones plasmáticas de CZP evaluada a predosis con la probabilidad de desarrollar SM. Esto podría tener implicancia en la práctica, ya que altas concentraciones de CZP plasmáticas estarían aumentando el riesgo de presentar alteraciones metabólicas. Sin analizar covariables para toda esta población la probabilidad de SM es de 46 %, similar a los datos internacionales. Nuestros datos van en concordancia con los planteados por Melkersson et al., donde vinculan las concentraciones plasmáticas de CZP con problemas metabólicos (en su caso, aumento de lípidos, insulina y resistencia a insulina), pero además vinculan las altas concentraciones de CZP con variantes polimórficas de CYP1A2, *1C y *1D (Melkersson et al. 2007). Una de las posibles causantes de los problemas metabólicos de CZP puede ser su interacción con el receptor de serotonina 5HT2c y el de

histamina H1 (antagonismo) (Wirshing et al. 1999). Varios autores aconsejan la asociación de metformina o aripiprazol como tratamiento de estas alteraciones metabólicas, así como las restricciones calóricas y el ejercicio físico (Zimbron et al. 2016). El análisis de estos datos no reveló una influencia significativa de variables previamente referenciadas como explicativas de la probabilidad de desarrollar SM, como ser, sexo y tratamiento con ácido valproico (Verrotti et al. 2010). Esta última variable fue trabajada como dicotómica (SÍ/NO), ya que no se contaba con dosificaciones plasmáticas, lo cual reduce la potencia estadística para observar el efecto. En nuestro estudio encontramos una correlación entre las concentraciones plasmáticas de CZP y el SM. Para profundizar en esta temática sería necesario contar con un grupo control de pacientes con y sin CZP, de manera de estimar precisamente el riesgo de esta exposición. Asimismo sería interesante conocer el polimorfismo de CYP1A2 en esta población.

Capítulo VII. Conclusiones y perspectivas.

Esta tesis tuvo como tema central el estudio de diferentes aspectos relacionados con la terapia con Psicofármacos, en adultos asistidos en un Hospital específico para pacientes portadores de enfermedad mental. Durante su desarrollo, se aplicaron diferentes diseños de investigación (estudios de utilización, comparación *in vitro* de marcas comerciales) para caracterizar el perfil de uso y prescripción e intentar aproximarse a conocer algunos de los factores que pueden afectar la efectividad y seguridad de la terapéutica de este grupo de medicamentos.

El trabajo realizado ha permitido confirmar el consumo excesivo de BDZ lo que concuerda con el consumo extendido a nivel nacional. Esto reafirma la necesidad de desarrollar estrategias para promover un uso más racional de este grupo terapéutico.

La tesis ha permitido objetivar y caracterizar la PFA como un problema adicional. La PFA tiene riesgos claramente establecidos para el paciente ya que aumenta la probabilidad de interacciones clínicamente significativas y de reacciones adversas. Por otra parte, hasta la fecha hay evidencia científica en pocas combinaciones que avalan su uso, pero no existe evidencia para el uso de más de dos ATPs. El diseño de estrategias multimodales incluyendo la prescripción supervisada y fundamentada y la capacitación continua de los profesionales, ayuda a controlar este problema. Sin embargo, se requiere el compromiso institucional mediante políticas claras que cuenten con el respaldo de las autoridades y acciones sostenidas y mantenidas en el tiempo para disminuir la PFA.

En relación a la intercambiabilidad de marcas comerciales, Uruguay dispone de una normativa sobre bioequivalencia que no se cumple en su totalidad. Los estudios de disolución *in vitro* permiten una aproximación al posible comportamiento de diferentes productos en un ensayo de bioequivalencia. En esta tesis, los datos obtenidos de estudios *in vitro* permiten suponer que las distintas marcas comerciales Tests estudiadas (lamotrigina, flunitrazepam y clozapina) tendrían un buen comportamiento en un estudio de bioequivalencia. Sin embargo, una de las marcas de flunitrazepam genera interrogantes. Los resultados obtenidos indican que, a nivel regulatorio, se debería solicitar algún ensayo *in vivo* de comparación de bioequivalencia de Somnidual® con la referencia. En el caso de clozapina y lamotrigina, los resultados de los estudios *in vitro* mostraron que a pH =6,8, los perfiles de disolución fueron muy diferentes teniendo el Test una disolución bastante menor que la referencia. Sin embargo, las experiencias de intercambiabilidad en pacientes no arrojaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos.

La experiencia de intercambiabilidad de marcas de ácido valproico de distinta liberación en una paciente permitió corroborar que la marca de liberación prolongada arroja concentraciones plasmáticas con menor fluctuación pico-valle, lo que redundó en mejorar aspectos de su seguridad.

En los estudios realizados durante la tesis, se objetivó que, el uso de plantas medicinales está muy extendido entre los pacientes asistidos en el Hospital. Diversas plantas medicinales tienen un potencial de interacción con los tratamientos farmacológicos. Este es un aspecto importante que se debería considerar al momento de prescribir y monitorizar el tratamiento. Se requiere profundización en el estudio de estos aspectos e integrar el conocimiento en recomendaciones farmacéuticas o farmacoterapéuticas.

A pesar de la evidencia científica disponible en relación a la eficacia de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, en nuestro medio, al igual que a nivel mundial, se encuentra subutilizada. Si bien su administración se puede asociar con reacciones adversas de importancia, su administración bajo los parámetros de Farmacovigilancia intensiva, contribuye a minimizar sus riesgos. Además, las marcas comerciales disponibles permiten llegar a los objetivos terapéuticos planteados. Uno de los riesgos con este tratamiento es el posible desarrollo de síndrome metabólico, que podría estar vinculado con las concentraciones plasmáticas de clozapina, por lo que sería recomendable que los pacientes estuvieran en tratamiento con las mínimas dosis efectivas. Durante la tesis se ha desarrollado un método para medir los niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina lo que permite utilizar esta herramienta para monitorizar la respuesta terapéutica. Se pudo objetivar que las concentraciones plasmáticas de clozapina son menores en los pacientes que fuman. Este aspecto debe incorporarse a las recomendaciones posológicas.

Finalmente, mi integración a los clínicos a través de una Unidad de Farmacología en el Hospital, me ha permitido generar un espacio de trabajo interdisciplinario, jerarquizando el rol del Químico Farmacéutico como un profesional capaz de contribuir, desde su campo de conocimiento y experticia, a mejorar el uso de los medicamentos, con especial atención a su perfil de seguridad y efectividad.

Perspectivas:

1. Fortalecer la Unidad de Farmacología del HV para desarrollar estrategias que contribuyan a mejorar el uso de psicofármacos. Resulta importante la integración de la Unidad de Farmacología Clínica en Jornadas de

desarrollo profesional continuo, en el diseño de estudios sobre eficacia y seguridad de psicofármacos y en la elaboración de recomendaciones farmacoterapéuticos

2. Se generó una línea de trabajo con Facultad de Química, estudios de intercambiabilidad. La gran cantidad de marcas comerciales que existe de varios antipsicóticos (como quetiapina sin estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia) genera la interrogante si todos tienen las condiciones de calidad biofarmacéutica esperada para estar en el mercado. Sería interesante poder seguir trabajando en ese sentido.
3. Profundizar en otros aspectos de la terapéutica de psicofármacos. Por ejemplo, el aporte que trae la farmacogenética a este tema. Estudiar cómo el polimorfismo genético puede incidir en el tratamiento con clozapina, es un aspecto que está teniendo relevancia a nivel mundial y es una línea que nos proponemos a desarrollar en la Unidad de Farmacología Clínica.

Bibliografía

- Abad MJ, Bermejo P. Baccharis (Compositae): a review update. *Arkivoc.* 2007;7(7):76–96.
- Abernethy DR. *Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care.*
- AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el usuario. Lamictal 100 mg comprimidos masticables/dispersables. [Internet]. 2011. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/61568/Prospecto_61568.html.pdf
- Agid O, Arenovich T, Sajeev G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(11):1439–1444.
- Aguirre-Hernández E, González-Trujano ME, Terrazas T, Santoyo JH, Guevara-Fefer P. Anxiolytic and sedative-like effects of flavonoids from *Tilia americana* var. *mexicana*: GABAergic and serotonergic participation. *Salud Ment.* 2016;39(1):37–46.
- Al Ameri MN, Nayuni N, Kumar KA, Perrett D, Tucker A, Johnston A. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. *Results Pharma Sci.* 2012;2:1–8.
- Alawami M, Wasywich C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):315–320.
- Allgulander C. History and current status of sedative-hypnotic drug use and abuse. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;73(5):465–478.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999;156(11):1686–1696.
- Alonso JR. *Tratado de fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas.* Isis Ediciones; 1998.
- Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. 2.9. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. 1992; Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>
- Álvarez IG, Pérez MÁC, Sanz M del VB. *Metodologías Biofarmacéuticas en el Desarrollo de Medicamentos.* Universidad Miguel Hernández; 2015.
- Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis—incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med.* 1993;329(3):162–167.
- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413–420.

- Amini H, Javan M, Ahmadiani A. Development and validation of a sensitive assay of valproic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography without prior derivatization. *J Chromatogr B*. 2006;830(2):368–371.
- Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;56(4):241–248.
- Anderson SG, Livingston M, Couchman L, Smith DJ, Connolly M, Miller J, et al. Sex differences in plasma clozapine and norclozapine concentrations in clinical practice and in relation to body mass index and plasma glucose concentrations: a retrospective survey. *Ann Gen Psychiatry*. 2015;14(1):39.
- Anini Y, Hansotia T, Brubaker PL. Muscarinic receptors control postprandial release of glucagon-like peptide-1: in vivo and in vitro studies in rats. *Endocrinology*. 2002;143(6):2420–2426.
- Aramendi I, Ardao L, Oyarzun M, Pérez R, Olmos I, Frontini Luvizio A, et al. Problemas relacionados con medicamentos en pacientes hospitalizados en el Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug*. 2011;75(2):123–133.
- Archana CE, Rajarajeshwari N, Satish S, Vinod R. International Journal of Pharmaceutical Sciences. *Int J Ph Sci*. 2013;5(1):2037.
- Arilla JA, Fernández ME, Viñuales E, Lozano I. Politerapia antipsicótica en una unidad de hospitalización psiquiátrica. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2010;3(3):90–96.
- Arnau JM, Vallano A. Estudios de utilización de medicamentos. *Medicam Salud*. 2000;2:72–77.
- Arnold LM, Strakowski SM, Schwiers ML, Amicone J, Fleck DE, Corey KB, et al. Sex, ethnicity, and antipsychotic medication use in patients with psychosis. *Schizophr Res*. 2004;66(2-3):169-75.
- Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *The Lancet*. 2000;355(9215):1615–1616.
- Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998;32(2):93–99.
- Asnis GM, Friedman TA, Sanderson WC, Kaplan ML, Van Praag HM, Harkavy-Friedman JM. Suicidal behaviors in adult psychiatric outpatients, I: Description and prevalence. *Am J Psychiatry*. 1993;150(1):108.
- Baena Y. The biopharmaceutic drug classification, the theoretical basis and its importance in the biowaiver studies. *Rev Colomb Cienc Quím-Farm*. 2008;37(1):18–32.
- Balda MV, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A, et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007–2012). *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(2):109–114.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs*. 2004;18(1):37–48.

- Barris D. Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos. *Farm Prof Internet*. 2001;1(15):3.
- Baxter K, Driver S, Williamson E. *Stockley's herbal medicines interactions*. Pharmaceutical Press; 2013.
- Benarroch EE. Neuron-astrocyte interactions: partnership for normal function and disease in the central nervous system. En: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2005. p. 1326–1338.
- Bernardo Arroyo M, Coma A, Ibáñez C, Zara C, Bari JM, Serrano Blanco A. Antipsychotic polypharmacy in a regional health service: a population-based study. *BMC Psychiatry* 2012 12 42. 2012;
- Biavatti MW, Koerich CA, Henck CH, Zucatelli E, Martineli FH, Bresolin TB, et al. Coumarin content and physicochemical profile of *Mikania laevigata* extracts. *Z Für Naturforschung C*. 2004;59(3-4):197–200.
- Biber A, Fischer H, Römer A, Chatterjee SS. Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(S 1):36–43.
- Bodén R, Edman G, Reutfors J, Östenson C-G, Ösby U. A comparison of cardiovascular risk factors for ten antipsychotic drugs in clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:371.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;171(6):502–508.
- Brum LS, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E. Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem Res*. 2001;26(3):191–194.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2009;36(1):71–93.
- Buckley P, Bartell J, Donenwirth K, Lee S, Torigoe F, Schulz SC. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *J Am Acad Psychiatry Law Online*. 1995;23(4):607–611.
- Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949;2(10):349–352.
- Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(2):127–153.
- Carrillo Norte JA. Medicamentos genéricos? ¿es suficiente la demostración de bioequivalencia para asegurar calidad, eficacia y seguridad? *Rev Rol Enferm*. 2015;38(5):362–365.
- CCCM. Comisión de Control de Calidad de Medicamentos [Internet]. 2018. Disponible en:
http://www.cccm.org.uy/contenidos/contenidos_masinfo.php?id=13&path=0.591.13591&catipo=2&secc=contenidos

- Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenburg FR. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry*. 1994;151(1):123.
- Cetin M. Clozapinofobia: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia. Taylor & Francis; 2014.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):518–526.
- Chen Y, Xiao P, Ou-Yang D-S, Fan L, Guo D, Wang Y-N, et al. Simultaneous action of the flavonoid quercetin on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, N-acetyltransferase and xanthine oxidase in healthy volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36(8):828–833.
- Chiou WL. The rate and extent of oral bioavailability versus the rate and extent of oral absorption: clarification and recommendation of terminology. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2001;28(1):3–6.
- Choc MG, Hsuan F, Honigfeld G, Robinson WT, Ereshefsky L, Crismon ML, et al. Single-vs multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients. *Pharm Res*. 1990;7(4):347–351.
- Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ. Clinical Pharmacology and Therapeutics of Antidepressants. En: *Pharmacotherapy of depression*. Springer; 2011. p. 33–124.
- Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 1 de septiembre de 2016;10(3):163-77.
- Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;42(5):535–541.
- Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy. *J Gen Intern Med*. 1993;8(5):278–283.
- de Consenso C. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5–7.
- Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine: norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993–2007. *Ther Drug Monit*. 2010;32(4):438–447.
- Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007;18(1):39–60.
- Danhof M, Breimer DD. Therapeutic drug monitoring in saliva. *Clin Pharmacokinetic*. 1978;3(1):39–57.

- Danza Á, Rodríguez Branco M, López Pampín M, Agorio D, Caleri A, Patiño I, et al. Benzodiazepinas y fractura de cadera: estudio de casos y controles. *Rev Médica Urug.* 2015;31(2):120–127.
- Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. *Ann Pharmacother.* 2000;34(5):662–665.
- De Abajo FJ, Montero D, García Rodríguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(3):304–310.
- De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Šinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res.* 2008;101(1):295–303.
- De las Cuevas C, Sanz E, De la Fuente JA, Cabrera C, Mateos A. Prescribed daily doses and 'risk factors' associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999;8(3):207–216.
- De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry.* 2004;4(1):18.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560-Rp). En: *PRESSE MEDICALE. MASSON EDITEUR 120 BLVD SAINT-GERMAIN, 75280 PARIS 06, FRANCE;* 1952. p. 1369–1369.
- Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology.* 1991;41(3):369–369.
- Diaz FJ, Santoro V, Spina E, Cogollo M, Rivera TE, Botts S, et al. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry.* 2008;41(03):81–91.
- Drew L. Clozapine and agranulocytosis: re-assessing the risks. *Australas Psychiatry.* 2013;21(4):335–337.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153–165.
- Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens M. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(12):S57–S60.
- Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry.* 2006;188(3):255–263.
- Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14(1):1.
- Dutta S, Zhang Y, Selness DS, Lee LL, Williams LA, Sommerville KW. Comparison of the bioavailability of unequal doses of divalproex sodium extended-release

- formulation relative to the delayed-release formulation in healthy volunteers. *Epilepsy Res.* 2002;49(1):1–10.
- Eiermann B, Engel G, Johansson I, Zanger UM, Bertilsson L. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44(5):439–446.
- Elisabetsky E, Brum LS, Souza DO. Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine.* 1999;6(2):107–113.
- EMA. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use". *Official Journal of the European Communities L 311*, 67-128. [Internet]. 2001 [citado 16 de junio de 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf
- Ensemble A la P des P. chez le Sujet Agé. *Programe*; 2007.
- Facultad de Medicina. Recomendaciones prácticas para la prescripción de benzodiacepinas [Internet]. 2016 [citado 12 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Recomendaciones_uso_benzodiaze pinas.pdf
- Fagiolino P, Eiraldi R, Vázquez M. Intercambiabilidad de Medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia Terapéutica. *Acta Farm Bonaer.* 2005;24(2):179.
- Fagiolino, Vazquez, Maldonado, Ruiz, ME, Volonté, M., Orozco-Suarez, S., et al. Usefulness of Salivary Drug Monitoring for Detecting Efflux Transporter Overexpression [Internet]. 2013 [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2013/00000019/00000038/art00002>
- Farde L, Nordström A-L, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(7):538–544.
- FDA. Food and Drug Administration. Agreed upon labeling slr-020, based on labeling approved for S-016 and S-017, Seroquel (quetiapine fumarate) tablets. [Internet]. 2008 [citado 10 de junio de 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/020639s037.pdf
- FDA, Drug. Drug Safety Communication: FDA modified monitoring for neutropenia associated with schizophrenia medicine clozapine; approves new shared REMS program for all clozapine medicines. 2015.
- Fehmann H-C, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology.* 1992;130(1):159–166.
- Finley P, Warner D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry.* 1994;36(7):487–488.

- Fischer V, Haar JA, Greiner L, Lloyd RV, Mason RP. Possible role of free radical formation in clozapine (clozaril)-induced agranulocytosis. *Mol Pharmacol*. 1991;40(5):846–853.
- Frank RG. The ongoing regulation of generic drugs. *N Engl J Med*. 2007;357(20):1993–1996.
- Fuller MA, Borovicka MC, Jaskiw GE, Simon MR, Kwon K, Konicki PE. Clozapine-induced urinary incontinence: incidence and treatment with ephedrine. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(11):514–518.
- Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*. 2012a;138(1):18–28.
- Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2012b;11(4):527–542.
- García AG, Gandía L. El ensayo clínico en España. *Farmaindustria*; 2001.
- García G, Vignolo J, Contera M, Murillo N. Consumo de psicofármacos en el Centro de Salud Sayago: Montevideo, 1998. *Rev Médica Urug*. 2002;18(2):154–160.
- Gareri P, De Fazio P, Russo E, Marigliano N, De Fazio S, De Sarro G. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):525–538.
- Garrison FH. *An Introduction to the history of medicine c. 2*. WB Saunders Company; 1921.
- Gebhardt S, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg J-C, et al. Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res*. 2009;43(6):620–626.
- Gerstner T, Buesing D, Longin E, Bendl C, Wenzel D, Scheid B, et al. Valproic acid induced encephalopathy—19 new cases in Germany from 1994 to 2003—a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure-Eur J Epilepsy*. 2006;15(6):443–448.
- Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(4):236.
- Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang R, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):920–930.
- Giarovich S. Genéricos, Similares y el problema de la intercambiabilidad. *Rev SAFYBI*. 2001;40(101-2001):3.
- Golden G, Honigfeld G. Bioequivalence of clozapine orally disintegrating 100-mg tablets compared with clozapine solid oral 100-mg tablets after multiple doses in patients with schizophrenia. *Clin Drug Investig*. 2008;28(4):231–239.

- Goldman LS. Comorbid medical illness in psychiatric patients. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2(3):256–263.
- Grahnén A, Wennerlund P, Dahlström B, Eckernas SA. Inter- and intraindividual variability in the concentration-effect (sedation) relationship of flunitrazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31(1):89–92.
- Grenade LL, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med.* 2001;345(3):224–225.
- Gressier F, Porcelli S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(2):163–185.
- Griffith RW, Saameli K. Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet.* 1975;306(7936):657.
- Grundmann O, Nakajima J-I, Kamata K, Seo S, Butterweck V. Kaempferol from the leaves of *Apocynum venetum* possesses anxiolytic activities in the elevated plus maze test in mice. *Phytomedicine.* 2009;16(4):295–302.
- Guith DM. Clozapine: serious adverse side effects, drug interactions, and other complications of therapy. *J Pharm Pract.* 1996;9(2):118–129.
- Guo J-H, Harcum WW, Skinner GW, Dluznieski PR, Trumbull DE. Validation of tablet dissolution method by high-performance liquid chromatography. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000;26(3):337–342.
- Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(5):539–551.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics. *CNS Drugs.* 2007;21(11):911–936.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56.
- Hariharan U, Hariharan M, Naickar JS, Tandon R. Determination of clozapine and its two major metabolites in human serum by liquid chromatography using ultraviolet detection. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 1996;19(15):2409–2417.
- Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;99(1):S38–S40.
- Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(12):1049–1053.
- Healy D. *The creation of psychopharmacology.* Harvard University Press; 2009.
- Heimann Navarra C. Antipsicóticos en esquizofrenia: revisión de guías internacionales actuales. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría.* 2015;35(125):79–91.

- Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;100(1):23–30.
- Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1116–1121.
- Herrera MMC, Picos DR, Vega RY, de la C. Perez B. ¿ El control del precio de los medicamentos debe ser una responsabilidad de las autoridades reguladoras nacionales? *Lat Am J Pharm.* 2007;26(6):913.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44(6):195–235.
- Hippius H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry.* 1999;
- Hofmann A. LSD. Testimonio por su descubridor. Gedisa Editor Barc. 1980;
- Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet.* 1981;6(6):429–453.
- Holst JJ, Ørskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett.* 1987;211(2):169–174.
- Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:3–7.
- Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:S4–S12.
- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry.* 2012;201(6):481–485.
- Ibarra M, Vázquez M, Fagiolino P, Mutilva F, Canale A. Total, unbound plasma and salivary phenytoin levels in critically ill patients. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2010;16(2):69–73.
- Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet.* 1975;306(7935):611.
- Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV, Bak N, Andersen UB, Jørgensen NR, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(2):162–171.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs.* 2001;61(15):2163–2175.
- Jann MW, Grimsley SR, Gray EC, Chang W-H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24(2):161–176.

- Janssen PA. Chemical and pharmacological classification of neuroleptics. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1970;5:33.
- Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;51(1):73–78.
- Jerling M, Merlé Y, Mentré F, Mallet A. Population pharmacokinetics of clozapine evaluated with the nonparametric maximum likelihood method. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(5):447–453.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1079–1087.
- Ju HL, Liaw S-J. On the assessment of similarity of drug dissolution profiles—A simulation study. *Drug Inf J*. 1997;31(4):1273–1289.
- Kalkman HO, Neumann V, Hoyer D, Tricklebank MD. The role of α 2-adrenoceptor antagonism in the anti-cataleptic properties of the atypical neuroleptic agent, clozapine, in the rat. *Br J Pharmacol*. 1998;124(7):1550–1556.
- Kane J, Singer MD, Meltzer MD. Clozapine for the treatment-resistant. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789-96.
- Kane JM, Correll CU. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):187–188.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):360–369.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):514–520.
- Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr Res*. 2014;152(1):246–254.
- Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A. Modeling and simulation workbench for NONMEM: tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2013;2(6):1–9.
- Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63–76.
- Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Psychopharmacology: rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv*. 2001;52(8):1033–1036.
- Kläsi J. Über die therapeutische Anwendung der „Dauernarkose“ mittels Somnifens bei Schizophrenen. *Z Für Gesamte Neurol Psychiatr*. 1922;74(1):557–592.

- Knoph KN, Morgan RJ, Palmer BA, Schak KM, Owen AC, Leloux MR, et al. Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring: A systematic review. *Schizophr Res.* septiembre de 2018;199:17-30.
- Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(6):857–863.
- Komori T, Fujiwara R, Tanida M, Nomura J, Yokoyama MM. Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation.* 1995;2(3):174–180.
- Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, Behrman Sherman R. Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med.* 2011;365(5):385–388.
- Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *The Lancet.* 1987;330(8571):1300–1304.
- Krivoy A, Gaughran F, Weizman A, Breen G, MacCabe JH. Gene polymorphisms potentially related to the pharmacokinetics of clozapine: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(4):179–184.
- Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(6):435–456.
- Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. *J Anal Toxicol.* 2005;29(7):755–758.
- Laakmann G, Schüle C, Baghai T, Kieser M. St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31(S 1):54–59.
- Lahdelma L, Appelberg B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(6):837–842.
- Lam YW, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C. Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:18–22.
- Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. *Princ Epidemiol Medicam.* 1993;2:1–24.
- Laporte J-R, Vallvé C. Principios básicos de investigación clínica. Barcelona; 2001.
- Latif Z, Jabbar F, Kelly BD. Clozapine and blood dyscrasia. *The Psychiatrist.* 2011;35(1):27–29.
- Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *Bmj.* 2013;346:f2539.
- Leadbetter R, Shetty M. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry.* 1992;149(1):68.

- Lee DO. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, Floyd E. Bloom, David J. Kupfer (Eds.). Raven Press, New York (1995), 2042. Elsevier; 1998.
- Lee S-T, Ryu S, Nam HJ, Lee S-Y, Hong KS. Determination of pharmacokinetic properties of clozapine and norclozapine in Korean schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(3):139–144.
- Lehmann H, Pabst JY. Phytovigilance: A medical requirement and a legal obligation. En: *Annales pharmaceutiques francaises*. 2016. p. 49–60.
- Leonhauser M. Antipsychotics: multiple indications help drive growth. *PM360*. 2012;221–223.
- Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, García M, Aguirre C. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? *Seizure-Eur J Epilepsy*. 2013;22(2):141–143.
- Li L, Shang D, Li W, Guo W, Wang X, Ren Y, et al. Population pharmacokinetics of clozapine and its primary metabolite norclozapine in Chinese patients with schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin*. 2012;33(11):1409.
- Li X-H, Zhong X-M, Lu L, Zheng W, Wang S, Rao W, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. 12 de marzo de 2019;1-12.
- Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry*. 1998;
- Lieberman JA. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators; Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209–1223.
- Liebzeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11(1):25–32.
- Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MO, Butler Jr VP. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *N Engl J Med*. 1971;285(24):1344–1347.
- Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004;58(2):265–278.
- Linnet K, Olesen OV. Metabolism of clozapine by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos*. 1997;25(12):1379–1382.
- Liu H-C, Chang W-H, Wei F-C, Lin S-K, Lin S-K, Jann MW. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*. 1996;18(2):200–207.
- Liu ZC, Uetrecht JP. Clozapine is oxidized by activated human neutrophils to a reactive nitrenium ion that irreversibly binds to the cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275(3):1476–1483.

- Longo LP, Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and nortoclozapine. *Am J Psychiatry*. 1995;152(4):650.
- Lopez-Munoz F, Alamo C. The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. *Brain Res Bull*. 2009;79(2):130–141.
- Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. *Farmacología Básica y Clínica* (18ª edición). Madr Esp Editor Médica Panam. 2008;
- Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol*. 1999;58(1):31–59.
- Magallanes L, Olmos I, Ibarra M, Maldonado C, Vazquez M, Fagiolino P. Simulated Study of Therapeutic Equivalence for Flunitrazepam Tablets: In Vitro-In Vivo Correlation from Bibliographic-Experimental Data. *Lat Am J Pharm*. 2014;33(1):166-70.
- Maidment I. The use of St John's Wort in the treatment of depression. *The Psychiatrist*. 2000;24(6):232–234.
- Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:29–41.
- Maldonado C, Fagiolino P, Vázquez M, Rey A, Olano I, Eiraldi R, et al. Therapeutic carbamazepine (CBZ) and valproic acid (VPA) monitoring in children using saliva as a biologic fluid. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008;14(2):55–58.
- Maldonado C, Lorier, Marianela, Olmos I, Mato, Mauricio, Gabriela Capurro, Díaz, Gabriela, et al. Consumption of medicinal plants by the psychiatric population in Uruguay and their possible interactions with the most frequently prescribed medication. *Curr Top Pharmacol*. 2016;
- Malone SA, Eadie MJ, Addison RS, Wright AW, Dickinson RG. Monitoring salivary lamotrigine concentrations. *J Clin Neurosci*. 2006;13(9):902–907.
- Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J-S, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *Jama*. 2003;290(11):1500–1504.
- Martin A, Scahill L, Kratochvil C. *Pediatric psychopharmacology*. OUP USA; 2010.
- Martín-Vegue AR, Vázquez-Barquero JL, Castanedo SH. CIE-10 (I): Introducción, historia y estructura general. *Papeles Méd*. 2002;11(1):24–35.
- Mato M, Toledo MF, Olmos I, Frontini MA, Nan ML, Parpal F, et al. Estudio de consumo de benzodiazepinas en la Policlínica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug*. 2012;76(1):25–34.
- Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*. 2014;13:1163.
- Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(5):359–388.

- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600–610.
- Mehndiratta MM, Mehndiratta P, Phul P, Garg S. Valproate induced non hepatic hyperammonaemic encephalopathy (VNHE)—a study from tertiary care referral university hospital, North India. *J Pak Med Assoc*. 2008;58(11):627–631.
- Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl M-L. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(5):697–704.
- Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012;6(3):134–144.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82–91.
- Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(3):390–392.
- Methodology WCC for DS. ATC/DDD Index. Norwegian Institute of Public Health; 2010.
- Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*. 2004;70(1):1–17.
- Monaco F, Piredda S, Mutani R, Mastropaolo C, Tondi M. The free fraction of valproic acid in tears, saliva, and cerebrospinal fluid. *Epilepsia*. 1982;23(1):23–26.
- MSC. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Prescripción Terapéutica (GPT). Adaptación española de la 51.a ed. del British National Formulary (BNF). 1a ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006.
- MSP. Decreto N° 521/984 - Medicamentos. Se reglamenta la ley N° 15.443 [Internet]. 1984 [citado 15 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/521-1984>
- MSP. Resolución N° 249/006: CREACION DE COMITE NACIONAL ASESOR EN FARMACOVIGILANCIA [Internet]. mar 30, 2006. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/resoluciones/249-2006>
- MSP. Decreto N° 12/2007. Recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia [Internet]. 2007. Disponible en: http://archivo.presidencia.gub.uy/_Web/decretos/2007/01/266_15%2009%202006_00001
- MSP. Decreto N° 261/009. Reglamentación de los centros y de los estudios de biodisponibilidad comparativa y/o bioequivalencia "in vivo" de medicamentos. [Internet]. 2009. Disponible en: http://archivo.presidencia.gub.uy/_web/decretos/2009/06/ASUNTO74.pdf

- MSP. Ordenanza Ministerial 798/14. Sistema Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. 2014. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Ordenanza%20N%C2%B0%20798.pdf
- MSP. Decreto N° 87/016. Modificación del art. 15 del decreto 12/007 relativo a las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia contenidas en el documento "intercambiabilidad de medicamentos" [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/87-2016>
- Mundt AP, Aichberger MC, Fakhriddinov S, Fayzirahmanova M, Grohmann R, Heinz A, et al. Prescription patterns of patients diagnosed with schizophrenia in mental hospitals in Tashkent/Uzbekistan and in four German cities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(2):145–151.
- Munro J, O'sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland: beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry.* 1999;175(6):576–580.
- Murthy CD, Sunkara G, Young D. Pharmaceutical product development: in vitro-in vivo correlation. Taylor & Francis US; 2007.
- Musser WS, Akil M. Clozapine as a treatment for psychosis in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;
- Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. *CNS Drugs.* 2005;19(1):1–93.
- Ng W, Uchida H, Ismail Z, Mamo DC, Rajji TK, Remington G, et al. Clozapine exposure and the impact of smoking and gender: a population pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit.* 2009;31(3):360–366.
- Nguyen THT, Mouksassi M-S, Holford N, Al-Huniti N, Freedman I, Hooker AC, et al. Model evaluation of continuous data pharmacometric models: metrics and graphics. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2017;6(2):87–109.
- NHI. National Health Institute. Britain Clinical Excellence. Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
- Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(6):411–422.
- Nielsen J, Røge R, Schjerning O, Sørensen HJ, Taylor D. Geographical and temporal variations in clozapine prescription for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(11):818–824.
- Nordstrom A-L, Farde L, Nyberg S, Karlsson P. D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1995;152(10):1444.
- O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry.* 2005;

- Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr.* 1982;101(5):782–785.
- Oliveira É de FS, Azevedo R de CP, Bonfilio R, Oliveira DB de, Ribeiro GP, Araújo MB de. Dissolution test optimization for meloxicam in the tablet pharmaceutical form. *Braz J Pharm Sci.* 2009;45(1):67–73.
- Olmos I. Presentación del protocolo de utilización de clozapina en el Hospital Vilardebó - ASSE. Poster. Congreso Nacional de Farmacovigilancia. [Internet]. ResearchGate. 2018 [citado 19 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/333204059_Presentacion_del_protcol_o_de_utilizacion_de_clozapina_en_el_Hospital_Vilardebo_-_ASSE
- Olmos I, Frontini MA, Vázquez M, Fagiolino P. Experiencia de cambio de marcas comerciales de lamotrigina en una paciente ambulatoria del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug.* agosto de 2017a;87(1):43-50.
- Olmos I, Ibarra M, Dominzaín, Adriana, Ricciardi, Carina, Labraga P, Vázquez M. Correlación de las concentraciones plasmáticas de clozapina con el síndrome metabólico. *Rev Psiquiatr Urug.* 2017b;81(2):101-5.
- Olmos I, Ibarra M, Vázquez M, Maldonado C, Fagiolino P, Giachetto G. Population Pharmacokinetics of Clozapine and Norclozapine and Switchability Assessment between Brands in Uruguayan Patients with Schizophrenia. *BioMed Res Int.* 2019;2019.
- Olmos I, Vázquez M, Maldonado C, Fagiolino P, Magallanes L, Giachetto, Gustavo. Notas de farmacología: estudios de disolución de medicamentos del sistema nervioso central. *Rev Psiquiatr Urug.* 2015;79(1):66-72.
- OMS. Organización Mundial de la Salud. The Rational Use of Drugs. Report of the Conference of Experts (El Uso Racional de Medicamentos. Informe de la Conferencia de Expertos). Ginebra. [Internet]. 1985 [citado 12 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>
- Opatrny L, Delaney J, Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(1):76–81.
- OPS O. Guía para la implementación de Estrategias de Medicamentos Genéricos en los países de América Latina y El Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a los medicamentos. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2010.
- Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(3):247–253.
- Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(5):759–768.
- i Pascual EV, Vieta E. Trastornos bipolares: avances clínicos y terapéuticos. Ed. Médica Panamericana; 2001.

- Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit.* 2013;35(1):4–29.
- Pietro Fagiolino. Biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos. *Tópicos Actual En Neurobiología.* 2010;339.
- Pirmohamed M, Park K. Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis. *CNS Drugs.* 1997;7(2):139–158.
- Pisciotta AV, Konings SA. ⁵-¹Cr release assay of clozapine-induced cytotoxicity: Evidence for immunogenic mechanism. *J Clin Psychiatry.* 1994;
- Porta MS, Hartzema AG. The contribution of epidemiology to the study of drugs. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987;21(9):741–747.
- Quintieri L, Palatini P, Nassi A, Ruzza P, Floreani M. Flavonoids diosmetin and luteolin inhibit midazolam metabolism by human liver microsomes and recombinant CYP 3A4 and CYP3A5 enzymes. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(6):1426–1437.
- Raaska K. Pharmacokinetic interactions of clozapine in hospitalized patients. 2003;
- Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ. Effect of Caffeine-Containing versus Decaffeinated Coffee on Serum Clozapine Concentrations in Hospitalised Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;94(1):13–18.
- Rajkumar RP, Melvin G. Pharmacovigilance for psychiatrists: An introduction. *Indian J Psychiatry.* 2014;56(2):176.
- Randall LO, Schallek W, Heise GA, Keith EF, Bagdon RE. The psychosedative properties of methaminodiazepoxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1960;129(2):163–171.
- Rasmussen BB, Maenpaa J, Pelkonen O, Loft S, Poulsen HE, Lykkesfeldt J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(2):151–159.
- Rege S, Lafferty T. Life-threatening constipation associated with clozapine. *Australas Psychiatry.* 2008;16(3):216–219.
- Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl).* 2013;225(3):505–518.
- Reynolds GP. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2004;18(3):340–345.
- Ritsner MS. *Polypharmacy in Psychiatry Practice, Volume I: Multiple Medication Use Strategies.* Vol. 1. Springer Science & Business Media; 2013.
- Riviere JE. *Comparative pharmacokinetics: principles, techniques and applications.* John Wiley & Sons; 2011.

- Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3(1):5.
- Rosas Guzmán J, González Chávez A, Aschner P, Bastarrachea R. Consenso latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD): Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev ALAD*. 2010;18(1):25–42.
- Rouge B. El papel de la serendipia en el descubrimiento de los efectos clínicos de los psicofármacos: más allá del mito. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(1):34–42.
- Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1344–1364.
- Ryu KH, Han HY, Lee SY, Jeon SD, Im G-J, Lee BY, et al. Ginkgo biloba extract enhances antiplatelet and antithrombotic effects of cilostazol without prolongation of bleeding time. *Thromb Res*. 2009;124(3):328–334.
- Saavedra I, Itarriaga V, Ávila L, Quiñones L. Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos. *Cuad Méd Soc Chile*. 2011;51(2):66–76.
- Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C→ A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(4):445–449.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Comprehensive textbook of psychiatry 7th ed*. Phila Williams Wilkins. 2000;
- Safferman A, Lieberman J, Alvir JJ, Howard A. Rechallenge in clozapine-induced agranulocytosis. *The Lancet*. 1992;339(8804):1296–1297.
- Šagud M, Mihaljević-Peleš A, Mück-Šeler D, Pivac N, Vuksan-Ćusa B, Brataljenović T, et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2009;21(3):371–375.
- Santiago C, Bandrés F, Gómez-Gallego F. Polimorfismos de citocromo p450: papel como marcador biológico. *Med Trab*. 2002;11:130–40.
- Schalekamp T, Klungel JH, Souverein PC, de Boer A. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):180–185.
- Schatzberg AF, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. American Psychiatric Pub; 2015.
- Schmitz R. Friedrich Wilhelm Sertürner and the discovery of morphine. *Pharm Hist*. 1985;27(2):61–74.
- Schou M, Juel-Nielsen N, Strömngren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954;17(4):250.
- Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *Can Med Assoc J*. 2006;174(9):1281–1282.

- Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand.* 2006;114(1):1–7.
- Shang D-W, Li L-J, Wang X-P, Wen Y-G, Ren Y-P, Guo W, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of clozapine for characterizing the relationship between accumulated exposure and PANSS scores in patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 2014;36(3):378–386.
- Shargel L, Andrew BC, Wu-Pong S. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics.* McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2015.
- Shorter E, Marshall JC. A history of psychiatry. *Nature.* 1997;386(6623):346–346.
- Singer A, Wonnemann M, Müller WE. Hyperforin, a Major Antidepressant Constituent of St. John's Wort, Inhibits Serotonin Uptake by Elevating Free Intracellular Na⁺. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;290(3):1363–1368.
- Singla N, Gupta GD, Kohli K, Singla AK. A discriminatory and biorelevant dissolution test method for simvastatin drug products. *Dissolution Technol.* 2009;16:11–13.
- Sirot EJ, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2006;29(9):735–768.
- Smith GC, Vickers MH, Cognard E, Shepherd PR. Clozapine and quetiapine acutely reduce glucagon-like peptide-1 production and increase glucagon release in obese rats: implications for glucose metabolism and food choice behaviour. *Schizophr Res.* 2009;115(1):30–40.
- de Sousa DP, Nóbrega FF, Santos CC, de Almeida RN. Anticonvulsant activity of the linalool enantiomers and racemate: investigation of chiral influence. *Nat Prod Commun.* 2010;5(12):1847–1851.
- Speranza N, Domínguez V, Pagano E, Artagaveytia P, Olmos I, Toledo M, et al. Consumo de benzodiazepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Rev Médica Urug.* 2015;31(2):112–119.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;148(1):83–89.
- Spiteri Staines S. *Herbal medicines: adverse effects and drug-herb interactions.* 2011;
- Spitzer WO. Drugs as determinants of health and disease in the population An orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(8):823–830.
- Sramek JJ, Anand R, Hartman RD, Schran HF, Hourani J, Barto S, et al. A bioequivalence study of brand and generic clozapine in patients with schizophrenia. *Clin Drug Investig.* 1999;17(1):51–58.
- Stahl SM. Nuevas guías para el uso de la polifarmacia antipsicótica. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013;6(3):97–100.

- Stille G, Hippus H. Kritische stellungnahme zum begriff der neuroleptika. *Pharmacopsychiatry*. 1971;4(04):182–191.
- Tallarida RJ. Interactions between drugs and occupied receptors. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):197–209.
- Taylor D, Paton C, Kerwin RW. *The Maudsley 2005-2006 prescribing guidelines* 8th ed. London: Taylor and Francis; 2005.
- Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature*. 1995;374(6522):542–546.
- Thullier J. *Ten years that changed the face of mental illness*. Taylor & Francis; 1999.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*. 2009;374(9690):620–627.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *bmj*. 2006;333(7561):224.
- Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):666–674.
- Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, Jones JW, Kane MA, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia*. 2015;56(9):1415–1424.
- Toledo M, Mato M, Olmos I, Frontini MA, Poerteiro F, Labraga P, et al. Prescripción de antipsicóticos al egreso hospitalario durante el período abril-setiembre de 2012 en el Hospital Vilardebó de Montevideo, Uruguay. *Rev Psiquiatr Urug*. 2015;79(1):29–38.
- Tomás de Arias. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 1999 [citado 15 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Glosario.PDF>
- Trnavska Z, Krejcova H, Salcmanova Z, Elis J. Pharmacokinetics of lamotrigine (Lamictal) in plasma and saliva. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1991;211–215.
- van Troostwijk LJD, Koopmans RP, Vermeulen HD, Guchelaar H-J. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci*. 2003;20(4-5):451–457.
- Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004216.
- Ucha Udabe R, López Muñoz F, Álamo González C. Un siglo de barbitúricos en neurología. *Rev Neurol*. 2004;39(8):767–775.

- Ulrich S, Baumann B, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B, et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse—a retrospective study of routine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41(1):3–13.
- Umbricht DS, Pollack S, Kane JM. Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry.* 1994;
- Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9(5):410–418.
- USP. The United States Pharmacopeia. 27.^a ed. 2004.
- Vallana Ferraz A. Estudios de utilización de medicamentos [en línea] Fundació Institut Català de Farmacologia. Serv Farmacol Clínica Hosp Univ Vall D'Hebron Univ Autònoma Barc Consult El 24 Mayo 2011 URL Dispon En Www Icf Uab Es.
- Vallejo MS. Tratado de Psicofarmacología (eBook online). Ed. Médica Panamericana; 2014.
- Van Strater AC, Bogers JP. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(2):121–124.
- Van Tol HH, Bunzow JR, Guan H-C, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature.* 1991;350(6319):610.
- Vanaclocha BV, Folcara SC. Fitoterapia: vademécum de prescripción. Vol. 12. Masson Barcelona; 2003.
- Varma S, Bishara D, Besag FM, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2011;1(2):47–66.
- Vasudev K, Choi Y-H, Norman R, Kim RB, Schwarz UI. Genetic determinants of clozapine-induced metabolic side effects. *Can J Psychiatry.* 2017;62(2):138–149.
- Vázquez M, Fagiolino P. Therapeutic Monitoring of Anticonvulsants: Use of Saliva as Biological Fluid. En: *Epileptology-The Modern State of Science.* InTech; 2016.
- Vázquez M, Fagiolino P, L Mariño E. Concentration-dependent mechanisms of adverse drug reactions in epilepsy. *Curr Pharm Des.* 2013;19(38):6802–6808.
- Vázquez M, Fagiolino P, Maldonado C, Olmos I, Ibarra M, Alvariza S, et al. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. *BioMed Res Int.* 2014;2014.
- Vázquez M, Fernández S, Scaramelli A, Fagiolino P, Laborte A. "Interdisciplinariedad desde la practica. Encefalopatía asociada a acido valproico. Reporte de un caso". En: *En Clave Inter 2010 Reflexiones Sobre la Interdisciplina en la Universidad de la Republica.* 2010. p. 1-5.
- Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia.* 2010;51(2):268–273.

- Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med.* 2007;20(5):499–502.
- Wagner JG, Christensen M, Sakmar E, Blair D, Yates JD, Willis PW, et al. Equivalence lack in digoxin plasma levels. *JAMA.* 1973;224(2):199–204.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology.* 1997;671–677.
- Wang J-S, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, Markowitz JS, DeVane CL. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 de diciembre de 2004;7(4):415-9.
- Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry.* 2001;158(6):892–898.
- Wehmeier PM, Heiser P, Remschmidt H. Myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in patients treated with clozapine. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(1):91–96.
- van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenet Genomics.* 2003;13(3):169–172.
- Wenk M, Todesco L, Krähenbühl S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(4):495–499.
- Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotic. *Drug Saf.* 2001;24(1):59–73.
- Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(4):389–401.
- WHO. The importance of pharmacovigilance. 2002 [citado 6 de agosto de 2018]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf>
- WHO. New WHO guidelines to promote proper use of alternative medicines. En: *New WHO guidelines to promote proper use of alternative medicines.* 2004.
- WHO. WHO. (2006). World Health Organization. "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability". WHO Technical Report Series 937, 347- 390. 2006. Geneva, WHO Press. W [Internet]. 2006 [citado 15 de junio de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js23245en/>
- Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs.* 2015;29(2):101–111.
- Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism-dependent and-independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol.* 2000;58(1):207–216.

- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*. 1999;
- Wong JO, Leung S, Mak T, Ng RM, Chan K, Cheung HH, et al. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(2):251–264.
- Woo YS, Wang H-R, Yoon B-H, Lee S-Y, Lee KH, Seo JS, et al. Bioequivalence of generic and brand name clozapine in Korean schizophrenic patients: A randomized, two-period, crossover study. *Psychiatry Investig*. 2015;12(3):356–360.
- Xie F, Ding X, Zhang Q-Y. An update on the role of intestinal cytochrome P450 enzymes in drug disposition. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6(5):374–383.
- Yamada J, Sugimoto Y, Yoshikawa T, Noma T, Horisaka K. The Effects of Peripheral Serotonin 2 Receptor Agonist on Food Intake of Rats. En: *Recent Advances in Tryptophan Research*. Springer; 1996. p. 555–557.
- Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow MS. Pharmacogenetics and herb–drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenet Genomics*. 2004;14(12):841–850.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. Young mania rating scale. *Handb Psychiatr Meas*. 2000;540–542.
- Zanger UM, Klein K, Thomas M, Rieger JK, Tremmel R, Kandel BA, et al. Genetics, Epigenetics, and Regulation of Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(3):258–261.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–141.
- Zhou S, Chan E, Pan S-Q, Huang M, Lee EJD. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2004a;18(2):262–276.
- Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev*. 2004b;36(1):57–104.
- Zimbron J, Khandaker GM, Toschi C, Jones PB, Fernandez-Egea E. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(9):1353–1365.

Anexos

Anexo I: Técnica de disolución de comprimidos de flunitrazepam.

1. OBJETIVO

El objetivo de este procedimiento es disponer de un método normalizado para la realización del perfil de disolución de formas farmacéuticas conteniendo Flunitrazepam en los medios con pH 1.2, 4.5 y 6.8 con Tween 80 al 0.5%.

2. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

FNZ: Flunitrazepam.

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento.

ACN: Acetonitrilo calidad HPLC

3. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

3.1 Descripción del método.

Se realiza el ensayo de disolución en cada medio según las condiciones especificadas. Se determina la concentración del fármaco mediante HPLC.

3.2 Disolución.

3.2.1 Preparación de medios

Los medios son preparados según PA 0026/01 del CEBIOBE

Por cada litro de medio, agregar 5 mL de Tween 80, de manera de obtener una concentración del 0.5% v/v.

3.2.2 Procedimiento

Condiciones del ensayo

Equipo utilizado: Equipo para ensayo de disolución **Distek** Modelo 2100C configurado con bomba peristáltica Agilent modelo 89092EO

Aparato 2 USP (paletas).

Velocidad de giro: 75 rpm

Volumen: 900 mL

Tiempo total del ensayo: 60 minutos

Tiempos de muestreo: 10, 20, 30, 40 y 60 minutos.

Temperatura: 37.0 ± 0.5 °C

Muestreadores de acero inoxidable Distek para paletas 900 mL, provistos de filtros de 45 μ (Distek, filtros tipo disco internos)

3.2.2.1 Colocar 900 mL del medio correspondiente en cada uno de los 6 vasos a utilizar y verificar temperatura antes de comenzar el ensayo

3.2.2.2 Colocar 1 comprimido en cada uno de los 6 vasos (pesar previamente), poner las paletas en movimiento y comenzar a tomar el tiempo.

3.2.2.3 Cuando faltan 1.5 minutos del tiempo de muestreo, encender la bomba peristáltica a modo de homogeneizar la concentración de analito en el sistema de muestreo. Pasado un minuto de bombeo, detener la bomba y colocar cada uno de los dispositivos de retorno en un tubo adecuado para la recolección de muestras. Encender la bomba durante un minuto. Colocar nuevamente el dispositivo de retorno en el vaso correspondiente.

Luego de cada muestreo, activar la bomba en el modo anti horario durante unos segundos, hasta que se observen burbujas de aire cercanas a la zona de entrada a la bomba.

3.3 Procesamiento de las muestras

Filtrar inmediatamente las muestras retiradas por filtro de membrana de 0.45 μ (Millex LCR. Membrana de PTFE modificada o similar) descartando el primer mililitro del filtrado. Transferir el filtrado a vial de 2 mL para inyectar.

3.4 Dosificación de las muestras por HPLC

3.4.1 Solución amortiguadora fosfato de potasio

Pesar aproximadamente 6.048 de fosfato monobásico de potasio calidad para análisis y disolver en 1000 mL de agua destilada. Ajustar pH a (3.00 ± 0.05) con ácido fosfórico.

3.4.2 Solución Fase Móvil

En el caso de trabajar con un solo canal en el equipo HPLC, filtrar por membrana de 0.45 μ m 600 mL de solución amortiguadora fosfato de potasio y mezclar con 400 mL de ACN. Sonicar la mezcla en baño de ultrasonido por 30 minutos para degasificar.

De lo contrario trabajar utilizando dos canales del equipo HPLC, colocando por separado solución amortiguadora fosfato de potasio previamente filtrada por 0.45 μ m y ACN, previamente desgasificado en baño de ultrasonido por 30 minutos.

3.4.3 Soluciones estándar para curva de calibración

3.4.3.1 *Solución estándar.* Pesar en forma exacta aproximadamente 22.22 mg de FNZ estándar, colocar todo en un matraz de 100 mL. Disolver con medio de disolución con el cual se va a llevar a cabo el ensayo, obteniendo una concentración de 0.2222 mg/mL. Esta solución se denomina SM y se preparará por duplicado (SMA y SMB).

3.4.3.2 *Curva de calibración.* Realizar a partir de una de las soluciones SM preparadas, las siguientes soluciones como se describe a continuación, diluyendo con el medio de disolución correspondiente y utilizando material aforado.

Solución estándar **E1**: 1.0 mL de solución SM se diluyen a 100.0 mL (solución 100%).

Solución estándar **E2**: 7.0 mL de solución E1 se diluyen a 10.0 mL (solución 70%).

Solución estándar **E3**: 5.0 mL de solución E1 se diluyen a 10.0 mL (solución 50%).

Solución estándar **E4**: 2.0 mL de solución E1 se diluyen a 10.0 mL (solución 20%).

Solución estándar **E5**: 0.50 mL de solución E1 se diluyen a 10.0 mL (solución 5 %)

3.4.4 Condiciones cromatográficas

Equipo: HPLC DionexUltimate 3000 Series

Columna: Phenomenex Luna, C18 (150 x 4.60 mm, 5 μ) o similar.

Fase móvil: Buffer fosfato 45 mM pH 3,0: ACN (60:40)

Flujo: 1.5 mL/min.

Longitud de onda: 220 nm

Temperatura de horno de columna: 37.0°C

Temperatura de compartimiento de muestras: 10°C

Volumen de inyección: 20 μ L

3.4.4 Tiempos de retención:

FNZ ~ 5.7 min.

3.4.6 Evaluación y adecuabilidad del sistema

Eficiencia de la columna: platos teóricos para FNZ mayores a 1500.

La asimetría para los picos de FNZ debe ser menor a 2.0

3.5 Cálculos

Realizar el cálculo para cada tiempo de muestreo según la fórmula:

$$\% \text{ Disuelto en } t = \frac{Ct \times V \times 100}{\text{mg declarados}}$$

Siendo:

Ct: concentración experimental calculada por el equipo a partir de la curva de calibración para el FNZ a cada tiempo t (mg/mL)

V: volumen del vaso (900 mL)

mg declarados: 2 mg

Nota: no se realiza corrección por volumen

3.6 Realizar este procedimiento para el test y para la referencia utilizando las 6 mismas posiciones y vasos en el equipo de disolución.

Anexo II: Técnica de disolución de comprimidos de lamotrigina.

1. OBJETIVO

El objetivo de este procedimiento es disponer de un método normalizado para la realización del perfil de disolución de las formas farmacéuticas test y referencia a los pH 1.2, 4.5 y 6.8 de manera de poder comparar los perfiles del Test y la Referencia.

2. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

LTG: Lamotrigina

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento.

Agua Destilada: Agua calidad HPLC.

CH₃CN: acetonitrilo calidad HPLC

3. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

3.1 Descripción del método.

Se realiza el ensayo de disolución a cada pH retirando muestras a los tiempos especificados.

Se determinan las concentraciones del fármaco en las muestras mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

3.2 Disolución

3.2.1 Preparación de medios

Los medios se preparan de acuerdo al capítulo de soluciones buffer de USP 30

Medio 1: Solución de KCl/HCl pH 1.2

Pesar 3.73 g de Cloruro de potasio calidad ppa y disolver en aprox 950 mL de agua destilada, agregar aprox 7 mL de Ac clorhídrico concentrado, verificar pH, ajustar si es necesario y diluir a 1000 mL con agua destilada.

Medio 2: buffer acetato pH 4.5

Pesar 1.8 gramos de Acetato de sodio anhidro, disolver en 900 mL de agua destilada, agregar 1.6 mL de Acido acético glacial y diluir a 1000 mL con agua destilada. Verificar pH: 4.5 ± 0.1 y ajustar si es necesario.

Medio 3: buffer fosfato pH 6.8

Disolver 6.8 gramos de fosfato monobásico de potasio y 0.896 gramos de hidróxido de sodio en 950 mL de agua destilada. Verificar pH: 6.8 ± 0.1 , ajustar si es necesario y llevar a 1000 mL con agua destilada.

3.2.2 Procedimiento

Condiciones del ensayo

Equipo para ensayo de disolución **Distek** Modelo 2100C configurado con bomba peristáltica Agilent modelo 89092EO

Aparato 2 USP: paletas

Velocidad de giro: 75 rpm

Volumen: 900 mL

Tiempo total del ensayo: 40 minutos

Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos.

Temperatura: 37.0 ± 0.5 °C

Muestreadores de acero inoxidable Distek para paletas 900mL, provistos de filtros de 45μ (Distek, filtros tipo disco internos).

3.2.2.1 Colocar 900 mL del medio correspondiente en cada uno de los 6 vasos a utilizar y verificar temperatura antes de comenzar el ensayo.

3.2.2.2 Colocar 1 o 2 comprimidos en cada uno de los 6 vasos (pesar previamente), poner las paletas en movimiento y comenzar a tomar el tiempo (timer en 5 minutos).

3.2.2.3 Cuando faltan 1.5 minutos para el tiempo de muestreo, recircular un minuto con la bomba peristáltica, detener la misma y colocar cada uno de los dispositivos de retorno en un tubo para la recolección de las muestras. Accionar la bomba por un minuto más para tomar la muestra en tubo de ensayo (muestra correspondiente al minuto 4). *Volver los dispositivos de retorno al vaso de disolución e inmediatamente accionar la bomba en sentido inverso por 5 segundos* para arrastrar hacia el medio de disolución cualquier resto de sólido que pueda obstruir el muestreador y su filtro interno.

3.2.2.4 Cuando faltan 1.5 minutos para el próximo tiempo de muestreo proceder como en 5.2.2.3 (*muestra correspondiente a los **10 minutos***).

3.2.2.5 Repetir el procedimiento *según* 5.2.2.3 cuatro veces más generando las muestras correspondientes a 15, 20, 30 y 40 minutos.

3.3 Procesamiento de las muestras

Filtrar **inmediatamente** las muestras retiradas por filtro de membrana de 0.45 μ (Millex LCR, membrana de PTFE modificada o similar) descartando el primer mL del filtrado. Transferir el filtrado a vial de 2 mL para inyectar.

3.4 Dosificación de las muestras por HPLC

3.4.1 Buffer fosfato de sodio 0.5 M

Pesar aproximadamente 28.4 g Na_2HPO_4 anhidro calidad para análisis y 41.4 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ calidad para análisis y disolver en 1000 mL de agua destilada. Ajustar a pH 4.0 con H_3PO_4 cc. Filtrar por membrana de 0.45 μ .

3.4.2 Solución Fase Móvil

Tomar con material graduado 800 mL de solución preparada en 5.4.1, y 200 mL de CH_3CN . Mezclar en un recipiente adecuado, filtrar por filtro de membrana de 0.45 μ y desgasificar en ultrasonido haciendo vacío durante 15 minutos. También se puede trabajar con la FM sin mezclar, en diferentes canales del HPLC filtrando la fase acuosa y desgasificando por sonicador la fase orgánica por 30 minutos.

3.4.3 Soluciones estándar para curva de calibración y adecuabilidad del sistema.

3.4.3.1 Solución estándar combinada. Pesar en forma exacta aproximadamente 13.80 mg de LTG estándar, colocar todo en un matraz de 50 mL. Disolver con medio, obteniendo una concentración de 0.2760 mg/mL de LTG. Esta solución se denomina **E1**, corresponde al 125 % de la cantidad de principios activos contenida en un comprimido disueltos en 900 mL. Esta solución se preparará por duplicado (E1A y E1B) para realizar adecuabilidad del sistema cromatográfico, la curva de calibración se realizará a partir de la solución A o B.

3.4.3.2 Curva de calibración. Realizar todas las soluciones con material aforado y diluyendo con fase móvil.

Solución estándar **E2**: 8.0 mL de solución **E1** se diluyen a 10.0 mL (Solución 100%).

Solución estándar **E3**: 6.0 mL de solución **E1** se diluyen a 10.0 mL (Solución 75%).

Solución estándar **E4**: 4.0 mL de solución **E1** se diluyen a 10.0 mL (Solución 50%).

Solución estándar **E5**: 2.0 mL de solución **E1** se diluyen a 10.0 mL (Solución 20%).

Solución estándar **E6**: 1.0 mL de solución **E1** se diluyen a 25.0 mL (Solución 5%).

3.4.4 Condiciones Cromatográficas

Equipo: HPLC Dionex 1_1 Ultimate 3000 Series.

Columna: C18 (4.6 x 150 mm, 5 μ) Phenomenex Luna o similar.

Fase móvil: Buffer fosfato de sodio (0.5M): CH₃CN (80:20).

Flujo: 1.0 mL/min.

Longitud de onda: 277 nm.

Temperatura de horno de columna: 40 °C

Temperatura de compartimento de muestras: 10 °C

Volumen de inyección: 20 μ L

3.4.5 Tiempos de Retención

LTG ~ 4.5 minutos

3.4.6 Evaluación y Adecuabilidad del sistema

Con las soluciones E1A y E1B calcular el factor de similitud (igual al cociente A/B de áreas de estándar multiplicado por el cociente B/A de masa pesada de estándar). Debe estar comprendido entre 0.98 y 1.02.

Inyectar una de las soluciones (aquella con la cual se construirá la curva de calibración) por quintuplicado. Calcular el coeficiente de variación de áreas y de tiempos de retención. El primero debe ser menor a 2.0 % mientras que el segundo no mayor a 1.0 %.

Eficiencia de la columna: los platos teóricos para LTG no deben ser menores a 1500.

El factor de tailing para el pico de LTG debe ser menor a 2.0.

3.5 Cálculos

Realizar el cálculo para cada principio activo según la fórmula:

$$\% \text{ Disuelto en } t = \frac{C_t \times V_t \times 100}{\text{mg declarados}} + R_t - 1$$

Siendo:

C_t: concentración experimental calculada por el equipo a partir de la curva de calibración para cada droga y para cada tiempo **t** (mg/mL).

V_t: volumen de medio en el vaso al momento de la extracción (mL).

R_{t-1}: % de principio activo retirado en las muestras anteriores.

mg declarados: 100 mg ó 200 mg (según la presentación farmacéutica)

Cálculo de **R_{t-1}** y **V_t** para cada tiempo

Tiempo t (minutos)	V _t (mL)	% retirado en la muestra anterior(R _{t-1})
5	900	0
10	900 - V _m	$R_{5} = \%_{05} \cdot x \cdot V_m / 900$
15	900 - 2xV _m	$R_{10} = \%_{10} \cdot x \cdot V_m / (900-6) + R_5$
20	900 - 3xV _m	$R_{15} = \%_{15} \cdot x \cdot V_m / (900-12) + R_5 + R_{10}$
30	900 - 4xV _m	$R_{20} = \%_{20} \cdot x \cdot V_m / (900-18) + R_5 + R_{10} + R_{15}$
40	900 - 5xV _m	$R_{30} = \%_{30} \cdot x \cdot V_m / (900-24) + R_5 + R_{10} + R_{15} + R_{20}$

Siendo V_m: volumen de muestra extraído en un minuto.

3.6 Realizar este procedimiento para el test y para la referencia.

Anexo III: Técnica de disolución de comprimidos de clozapina.

1. OBJETIVO

El objetivo de este procedimiento es disponer de un método normalizado para la realización del perfil de disolución de las formas farmacéuticas test y referencia a los pHs 1.2, 4.5 y 6.8 de manera de poder comparar los perfiles del Test y la Referencia.

2. DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

CLZ: Clozapina

MeOH: Metanol

3. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

3.1 Descripción del método.

Se realiza el ensayo de disolución a cada pH retirando muestras a los tiempos especificados.

Se determinan las concentraciones del fármaco en las muestras mediante espectrometría UV.

3.2 Disolución

3.2.1 Preparación de medios

Los medios se preparan de acuerdo al capítulo de soluciones buffer de USP 30

Medio 1: Solución de KCl/HCl pH 1.2

Pesar 3.73 g de Cloruro de potasio calidad ppa y disolver en aprox 950 mL de agua destilada, agregar aprox 7 mL de Ac clorhídrico concentrado, verificar pH, ajustar si es necesario y diluir a 1000 mL con agua destilada.

Medio 2: buffer acetato pH 4.5

Pesar 1.8 gramos de Acetato de sodio anhidro, disolver en 900 mL de agua destilada, agregar 1.6 mL de Acido acético glacial y diluir a 1000 mL con agua destilada. Verificar pH: 4.5 ± 0.1 y ajustar si es necesario.

Medio 3: buffer fosfato pH 6.8

Disolver 6.8 gramos de fosfato monobásico de potasio y 0.896 gramos de hidróxido de sodio en 950 mL de agua destilada. Verificar pH: 6.8 ± 0.1 , ajustar si es necesario y llevar a 1000 mL con agua destilada.

3.2.2 Procedimiento

Condiciones del ensayo

Equipo para ensayo de disolución **Distek** Modelo 2100C configurado con bomba peristáltica Agilent modelo 89092EO

Aparato 2 USP: paletas

Longitud de onda: 290 nm

Velocidad de giro: 75 rpm

Volumen: 900 mL

Tiempo total del ensayo: 60 minutos

Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos.

Temperatura: 37.0 ± 0.5 °C

Muestreadores de acero inoxidable Distek para paletas 900mL, provistos de filtros de 45μ (Distek, filtros tipo disco internos).

Celdas: multicelda 8 canales en línea. Camino óptico 0.1 cm.

3.2.2.1 Colocar 900 mL del medio correspondiente en cada uno de los 6 vasos a utilizar y verificar temperatura antes de comenzar el ensayo.

3.2.2.2 Pesar previamente los comprimidos a ensayar.

3.2.2.3 Programar el sistema con las condiciones del ensayo y los tiempos de muestreo.

3.2.2.4 Comenzar el programa de disolución midiendo un blanco al inicio.

3.3 Dosificación de las muestras por espectrometría UV

3.3.1 Soluciones estándar para curva de calibración y adecuabilidad del sistema.

3.3.1.1 *Solución estándar combinada.* Pesar en forma exacta aproximadamente 18.00 mg de CLZ estándar, colocar todo en un matraz de 10.0 mL. Disolver con MeOH. De esta solución metanólica tomar 1 mL y diluir en matraz de 50.0 mL con medio de disolución con el cual se va a llevar a cabo el ensayo, obteniendo una concentración de 0.036036 mg/mL de CLZ. Esta solución se denomina **E1**, corresponde al 125 % de la cantidad de principio activo contenida en un comprimido disuelto en 900 mL. Esta solución se preparará por duplicado (E1A y E1B).

3.3.1.2 *Curva de calibración.* Realizar a partir de una de las soluciones E1 preparadas, las siguientes soluciones como se describe a continuación, diluyendo con el medio de disolución correspondiente y utilizando material aforado.

Solución estándar **E2**: 8.0 mL de solución **E1** se diluyen a 10.0 mL (Solución 100%).

Solución estándar **E3**: 6.0 mL de solución E1 se diluyen a 10.0 mL (Solución 75%).

Solución estándar **E4**: 4.0 mL de solución E1 se diluyen a 10.0 mL (Solución 50%).

Solución estándar **E5**: 2.0 mL de solución E1 se diluyen a 10.0 mL (Solución 20%).

Solución estándar **E6**: 1.0 mL de solución E1 se diluyen a 25.0 mL (Solución 5%).

Las soluciones estándar se cargaran en la multicelda de 8 canales del espectrofotómetro (equipo N° 19) de manera conjunta con medio de disolución como blanco, utilizando la bomba peristáltica. Se deja una celda sin utilizar. De esta manera se tendrá un estándar en cada celda para medir su absorbancia y construir la curva de calibración.

3.3.2 Evaluación y Adecuabilidad del sistema

Con las soluciones E1A y E1B calcular el factor de similitud (igual al cociente A/B de absorbancias de estándar multiplicado por el cociente B/A de masa pesada de estándar). El mismo debe estar comprendido entre 0.98 y 1.02. Para este ensayo se utilizara la celda manual de 1 cm de camino óptico.

3.4 Cálculos

Los cálculos son realizados automáticamente por el software del espectrofotómetro luego de ingresar la curva de calibración. Dado que se trabaja con un sistema cerrado no se realizan correcciones por volumen.

El sistema devuelve el porcentaje de principio activo disuelto para cada tiempo según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Disuelto en } t = \frac{C_t \times 90000}{25}$$

Siendo:

C_t: concentración experimental en mg/mL calculada por el equipo a partir de la absorbancia medida y la curva de calibración.

90000 corresponde a multiplicar el volumen del vaso por 100.

25: mg de CLZ declarados en cada comprimido.

5.5 Realizar este procedimiento para el test y para la referencia.

Anexo IV: Procedimiento para la dosificación de clozapina en plasma.

1. Objetivo

El objetivo de este procedimiento es disponer de una metodología normalizada para la dosificación de clozapina en plasma

2. Definiciones, símbolos y abreviaturas

CH₃CN: Acetonitrilo calidad HPLC

HPLC: cromatógrafo líquido de alto rendimiento (High performance liquid chromatograph)

3. Descripción de actividades

3.1 Preparación de soluciones

3.1.1 *Solución Buffer Fosfato 50mM.* Pesar en forma exacta aproximadamente 17.8g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 23.4g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, disolver y llevar a 500.0 mL con agua destilada. Llevar a pH 2,7 con ácido fosfórico.

3.1.2 *Solución de Estándar Interno.* Pesar en forma exacta aproximadamente 15.4 mg de medazepam estándar, disolver y llevar a 100.0 mL con metanol. Tomar 3.00 mL de la solución anterior y llevar a 25. 0 mL con el mismo solvente (0.01848 mg/mL).

3.1.3 *Solución Madre de clozapina.* Pesar en forma exacta aproximadamente 25 mg de clozapina estándar, disolver y llevar a 100.0 mL con metanol, para obtener una concentración de clozapina igual a 250.0 mg/L.

3.1.4 *Soluciones Metanólicas de clozapina*

Solución A: De la solución madre tomar 5.0 mL y llevar a 50.0 mL con el mismo solvente (25.00 mg/L).

Solución B: De la solución A tomar 5.0 mL en 10.0 mL (12.5mg/L)

Solución C: De la Solución Madre tomar 1.0 mL y llevar a 50.0 mL (5.00 mg/L)

Solución D: De la solución C tomar 10.0 mL en 20.0 mL (2.50 mg/L)

Solución E: De la solución D tomar 5.0 mL en 10.0 mL (1.25 mg/L)

3.1.5 *Muestras Plasmáticas*. Agregar 500.0 μ L de la solución (A) a 10.0 mL de plasma blanco, homogeneizar en vortex (A'). Repetir este paso para las otras cuatro soluciones metanólicas (B,C,D,E) de clozapina para obtener B',C',D' y E' respectivamente.

3.2 Extracción y concentración. Tomar 1.0 mL de la solución (A'), colocarlo en un tubo de ensayo de capacidad adecuada y agregar en forma exacta 50.0 μ L de Solución de Estándar Interno y homogeneizar. Agregar 500 μ L de carbonato de sodio 1 M, 3 gotas de t-butanol y 6 mL de ciclohexano y agitar en vortex durante 1 minuto. Centrifugar la mezcla durante 5 minutos y transferir la capa orgánica (superior), mediante el uso de una pipeta Pasteur, a un tubo de ensayo limpio y seco. Llevar a sequedad evaporando el solvente bajo corriente de nitrógeno y retomar la muestra con 50 μ L de metanol. Repetir el procedimiento para el resto de las soluciones plasmáticas.

Conservar las soluciones metanólicas en heladera y protegidas de la luz.

3.3 Condiciones cromatográficas

Equipo	Shimadzu LC-6A
Detector	Espectrofotómetro UV, Shimadzu SPD-6A
Columna	Phenomenex C18 150x4,60 mm 5 μ
Fase Móvil	Metanol:CH ₃ CN:Buffer Fosfato 50mM, pH 6,5 (20:20:60)
Longitud de onda	230nm
Flujo	1,0 mL/min
Volumen de inyección	20 μ L
Temperatura	36 °C

5.4 Tiempos de retención

Clozapina= 8,2

Medazepam=9,5

Anexo V: Validación del procedimiento para la dosificación de clozapina en plasma.

1. Objetivo

El objetivo de esta validación es asegurar que se cuenta con una metodología apropiada que otorgue fiabilidad para la determinación de niveles plasmáticos de clozapina en estudios farmacocinéticos.

Se consideró fundamental determinar el cumplimiento de la metodología analítica con los criterios de validación seleccionados:

Linealidad

Precisión

Exactitud

Especificidad

Recuperación

2. Método analítico

Procedimiento para la dosificación de clozapina en plasma (se adjunta)

Criterios de aceptación y metodología para la validación:

Linealidad clozapina: Se preparan cinco patrones de clozapina de concentraciones crecientes en el intervalo 54.8 a 1086 ng/mL de niveles plasmáticos esperados para los ensayos farmacocinéticos.

Recta de regresión significativa ($p < 0.001$), concentración versus relación de áreas de pico analito/estándar interno (E.I.).

Precisión: Se aplica el procedimiento sobre muestras para los cinco niveles de concentración, los que se procesan según la metodología establecida, en las mismas condiciones, por un mismo analista, en un mismo laboratorio, en el mismo día, con los mismos aparatos y reactivos (precisión intradía). También se determina la precisión interdía sobre 2 muestras de diferentes concentraciones, las que se procesan según la metodología establecida, en diferentes días, manteniendo todas las demás condiciones, durante cinco días.

El coeficiente de variación debe ser inferior al 15 %. El coeficiente de variación para el límite de cuantificación debe ser menor al 20%

Exactitud: Se realiza la determinación de clozapina en plasma sobre dos muestras, preparadas a partir de clozapina estándar. Se establece la diferencia entre el valor determinado (promedio de cinco determinaciones para cada muestra) y el valor obtenido del dato de potencia de la clozapina estándar utilizada.

El apartamiento respecto al valor verdadero debe ser inferior al 15 %.

Apartamiento respecto al verdadero valor:

$$\frac{\text{Valor experimental}-\text{Valor teórico} \times 100}{\text{Valor teórico}}$$

Especificidad: Se seleccionaron una serie de psicofármacos de uso frecuente para que no interfirieran en la medida del analito y E.I.

Recuperación: Se realiza la comparación del resultado soluciones metabólicas de dos puntos comparándolos dos puntos del procesamiento de muestras plasmáticas

El valor debe ser superior al 60%

Resumen de resultados de la validación

Linealidad. Curva de Calibración

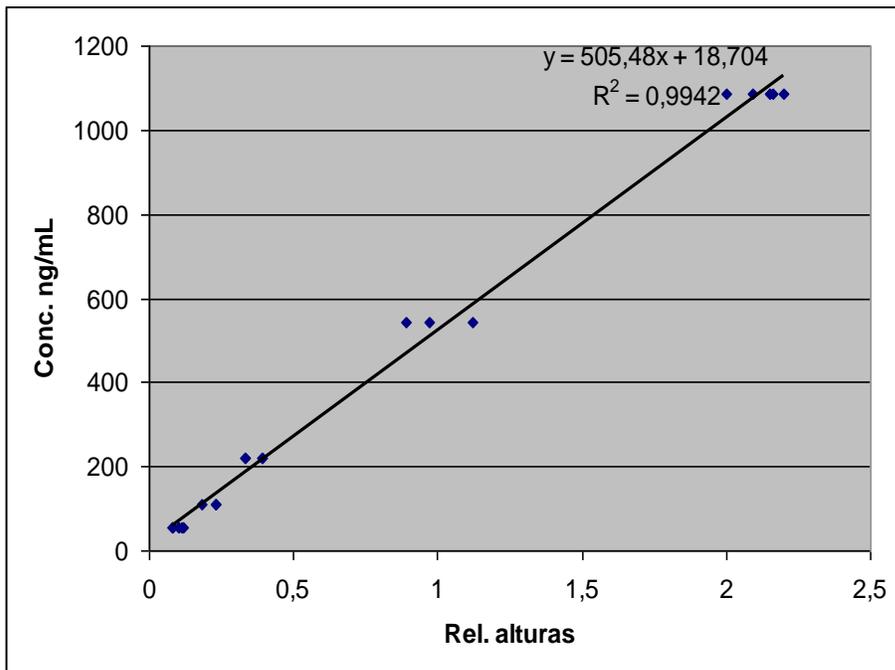
Para preparar las soluciones se pesó 22.8 mg de clozapina estándar, resultando en las siguientes concentraciones:

	Concentraciones Metanólicas ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	sol.		Concentraciones plasmáticas (ng/mL)
A	22.80		A'	1086
B	11.40		B'	543
C	4.60		C'	219
D	2.30		D'	109.5
E	1.15		E'	54.8

Para la solución de E1 se pesó 13,4 mg de Medazepam Estándar, se lleva a 100.0 mL resultando una concentración 134 $\mu\text{L}/\text{mL}$. Se tomaron 3,0 mL en 25,0 mL, resultando en una concentración de 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Para determinar la ecuación de la curva, se graficó las concentraciones de Clozapina vs. cocientes de alturas Clozapina/EI:

Curva:



Anova

F: 3083 $p > 0.0005$

[Clozapina] = $505,5(\text{IC}_{95\%} \pm 9,3)Rh - 18,7(\text{IC}_{95\%} \pm 10,4)$

Siendo $Rh = \text{altura de pico de clozapina} / \text{altura de pico EI}$

[Clozapina] = concentración de clozapina en ng/mL

La técnica analítica es lineal en el rango de concentraciones.

Precisión

Precisión intradía

Nivel de Concentración	CV (%)
A'	3,7
B'	11,7
C'	9,6
D'	13,5
E' – L.C.	18,2

Precisión interdía

Nivel de Concentración	Relación de alturas	CV(%)
B'	0,89	6,15
	0,83	
	0,95	
	0,94	
	0,97	
D'	0,18	14,6
	0,18	
	0,16	
	0,17	
	0,23	

Exactitud

Solución	Apartamiento (%)	Valor verdadero
A'	5.8	1086
C'	0.36	219

Especificidad

Tiempos de retención de:

Clonazepam: 15 minutos.

Tesis de Doctorado - Q.F. Ismael Olmos

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República

Flunitrazepam: 17 minutos.

Recuperación

Punto B: 79%

Punto C: 75%

Conclusiones

Se concluye que el método es apropiado para la determinación plasmática de clozapina, basados en los criterios de validación seleccionados.

Anexo VI: Procedimiento para la dosificación de norclozapina.

1. Objetivo

El objetivo de este procedimiento es disponer de una metodología normalizada para la dosificación de norclozapina en plasma

2. Definiciones, símbolos y abreviaturas

CH₃CN: Acetonitrilo calidad HPLC

HPLC: cromatógrafo líquido de alto rendimiento (High performance liquid chromatograph)

3. Descripción de actividades

3.1 Preparación de soluciones

3.1.1 *Solución Buffer Fosfato 50mM.* Pesar en forma exacta aproximadamente 17.8g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 23.4g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, disolver y llevar a 500.0 mL con agua destilada. Llevar a pH 2,7 con ácido fosfórico.

3.1.2 *Solución de Estándar Interno.* Pesar en forma exacta aproximadamente 15.4 mg de medazepam estándar, disolver y llevar a 100.0 mL con metanol. Tomar 3.00 mL de la solución anterior y llevar a 25.0 mL con el mismo solvente (0.01848 mg/mL).

3.1.3 *Solución Madre de norclozapina.* Pesar en forma exacta aproximadamente 5 mg de norclozapina estándar, disolver y llevar a 50.0 mL con metanol, para obtener una concentración de norclozapina igual a 100.0 mg/L.

3.1.4 *Soluciones Metanólicas de norclozapina*

Solución A: De la solución madre tomar 15.0 mL y llevar a 50.0 mL con el mismo solvente (30.0 mg/L).

Solución B: De la solución A tomar 5.0 mL en 10.0 mL (15.0 mg/L)

Solución C: De la Solución Madre tomar 5.0 mL y llevar a 50.0 mL (10.0 mg/L)

Solución D: De la Solución Madre tomar 1.0 mL en 10.0 mL (3.0 mg/L)

Solución E: De la solución D tomar 5.0 mL en 10.0 mL (1.5 mg/L)

3.1.5 *Muestras Plasmáticas*. Agregar 500.0 μL de la solución (A) a 10.0 mL de plasma blanco, homogeneizar en vortex (A'). Repetir este paso para las otras cuatro soluciones metanólicas (B,C,D,E) de norclozapina para obtener B',C',D' y E' respectivamente.

3.2 Extracción y concentración. Tomar 1.0 mL de la solución (A'), colocarlo en un tubo de ensayo de capacidad adecuada y agregar en forma exacta 50.0 μL de Solución de Estándar Interno y homogeneizar. Agregar 500 μL de carbonato de sodio 1 M, 3 gotas de t-butanol y 6 mL de ciclohexano y agitar en vortex durante 1 minuto. Centrifugar la mezcla durante 5 minutos y transferir la capa orgánica (superior), mediante el uso de una pipeta Pasteur, a un tubo de ensayo limpio y seco. Llevar a sequedad evaporando el solvente bajo corriente de nitrógeno y retomar la muestra con 50 μL de metanol. Repetir el procedimiento para el resto de las soluciones plasmáticas.

Conservar las soluciones metanólicas en heladera y protegidas de la luz.

3.3 Condiciones cromatográficas

Equipo	Shimadzu LC-6A
Detector	Espectrofotómetro UV, Shimadzu SPD-6A
Columna	Phenomenex C18 150x4,60 mm 5 μ
Fase Móvil	Metanol:CH ₃ CN:Buffer Fosfato 50mM, pH 6,5 (20:20:60)
Longitud de onda	230nm
Flujo	1,0 mL/min
Volumen de inyección	20 μL
Temperatura	36 °C

3.4 Tiempos de retención

Norclozapina= 6,6

Medazepam=9,5

Anexo VII: Validación del procedimiento para la dosificación de norclozapina en plasma.

1. Objetivo

El objetivo de esta validación es asegurar que se cuenta con una metodología apropiada que otorgue fiabilidad para la determinación de niveles plasmáticos de norclozapina en estudios farmacocinéticos.

Se consideró fundamental determinar el cumplimiento de la metodología analítica con los criterios de validación seleccionados:

Linealidad

Precisión

Exactitud

Especificidad

Recuperación

2. Método analítico

Procedimiento para la dosificación de norclozapina en plasma (se adjunta)

Criterios de aceptación y metodología para la validación:

Linealidad norclozapina: Se preparan cinco patrones de norclozapina de concentraciones crecientes en el intervalo 72.3 a 1445.7 ng/mL de niveles plasmáticos esperados para los ensayos farmacocinéticos.

Recta de regresión significativa ($p < 0.001$), concentración versus relación de alturas de pico analito/estándar interno (E.I.).

Precisión: Se aplica el procedimiento sobre muestras para los cinco niveles de concentración, los que se procesan según la metodología establecida, en las mismas condiciones, por un mismo analista, en un mismo laboratorio, en el mismo día, con los mismos aparatos y reactivos (precisión intradía). También se determina la precisión interdía sobre 2 muestras de diferentes

concentraciones, las que se procesan según la metodología establecida, en diferentes días, manteniendo todas las demás condiciones, durante cinco días.

El coeficiente de variación debe ser inferior al 15 %. El coeficiente de variación para el límite de cuantificación debe ser menor al 20%

Exactitud: Se realiza la determinación de norclozapina en plasma sobre dos muestras, preparadas a partir de norclozapina estándar. Se establece la diferencia entre el valor determinado (promedio de cinco determinaciones para cada muestra) y el valor obtenido del dato de potencia de la norclozapina estándar utilizada.

El apartamiento respecto al valor verdadero debe ser inferior al 15 %.

Apartamiento respecto al verdadero valor:

Valor experimental-Valor teórico x 100

Valor teórico

Especificidad: Se seleccionaron una serie de psicofármacos de uso frecuente para que no interfirieran en la medida del analito y E.I.

Recuperación: Se realiza la comparación del resultado soluciones metabólicas de dos puntos comparándolos dos puntos del procesamiento de muestras plasmáticas

El valor debe ser superior al 60%

Resumen de resultados de la validación

Linealidad. Curva de Calibración

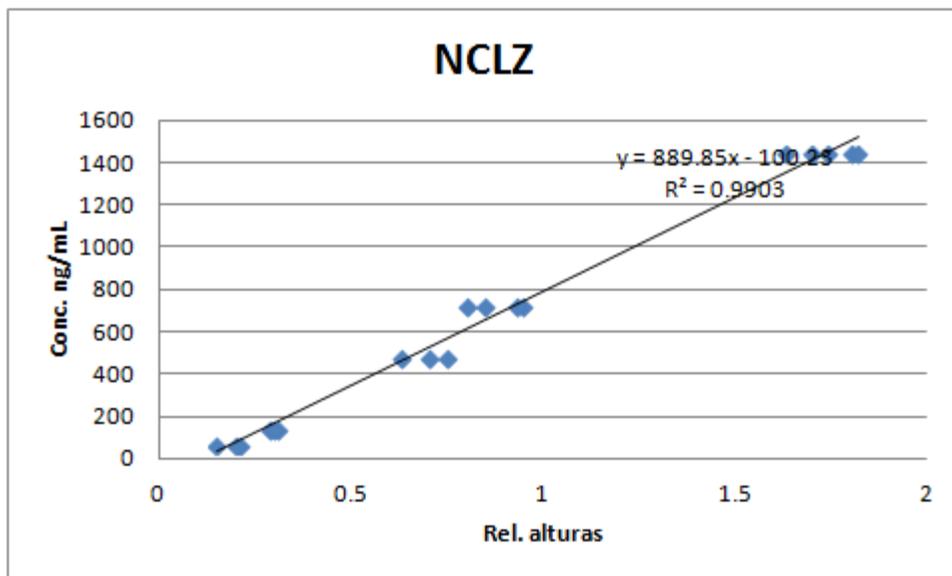
Para preparar las soluciones se pesó 5,06 mg de norclozapina estándar, resultando en las siguientes concentraciones:

	Concentraciones sol. Metanólicas (mg/mL)		Concentraciones plasmáticas (ng/mL)
A	30,36	A'	1445,7
B	15,18	B'	722,9
C	10,12	C'	481,9
D	3,04	D'	144,6
E	1,52	E	72,3

Para la solución de E1 se pesó 15,4 mg de Medazepam Estándar, se lleva a 100.0 mL resultando una concentración 154 µL/mL. Se tomaron 3,0 mL en 25,0 mL, resultando en una concentración de 18,5 µg/mL.

Para determinar la ecuación de la curva, se graficó las concentraciones de norclozapina vs. cocientes de alturas norcozapina/E1:

Curva:



Anova

F: 1633 p>0.0005

[Norclozapina]= 889,9(IC95%±22,01)Rh-100,3(IC95%±23,2)

Siendo $R_h = \text{altura de pico de norclozapina} / \text{altura de pico EI}$

$[\text{Norclozapina}] = \text{concentración de norclozapina en ng/mL}$

La técnica analítica es lineal en el rango de concentraciones.

Precisión

Precisión intradía

Nivel de Concentración	CV (%)
A'	4,4
B'	7,8
C'	8,7
D'	3,3
E' – L.C.	17,2

Precisión interdía

Nivel de Concentración	Relación de alturas	CV(%)
A'	1,63	7,2
	1,71	
	1,50	
	1,74	
	1,82	
C'	0,75	11,86
	0,63	
	0,70	
	0,55	
	0,62	

Exactitud

Solución	Apartamiento (%)	Valor verdadero
A'	6,3	1445,7
C'	3,5	481,9

Especificidad

Tiempos de retención de:

Clozapina: 6,2 minutos

Clonazepam: 15 minutos.

Flunitrazepam: 17 minutos.

Recuperación

Punto A: 82%

Punto B: 79%

Conclusiones

Se concluye que el método es apropiado para la determinación plasmática de norclozapina, basados en los criterios de validación seleccionados.